

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-135934

(43)公開日 平成6年(1994)5月17日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 213/72				
A 6 1 K 31/44	A B E	9360-4C		
	A C J	9360-4C		
C 0 7 D 213/76				
213/84	Z			

審査請求 未請求 請求項の数10(全 43 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-361848	(71)出願人	000000354 石原産業株式会社 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号
(22)出願日	平成4年(1992)12月21日	(72)発明者	重原 格 滋賀県草津市西渋川二丁目3番1号 石原 産業株式会社中央研究所内
(31)優先権主張番号	特願平3-361430	(72)発明者	小田原 新二 滋賀県草津市西渋川二丁目3番1号 石原 産業株式会社中央研究所内
(32)優先日	平3(1991)12月27日	(72)発明者	湯木 俊次 滋賀県草津市西渋川二丁目3番1号 石原 産業株式会社中央研究所内
(33)優先権主張国	日本(JP)		
(31)優先権主張番号	特願平4-283417		
(32)優先日	平4(1992)9月9日		
(33)優先権主張国	日本(JP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ビリジン誘導体又はその塩を含有するホスホリパーゼ▲A2▼阻害剤、抗炎症剤又は抗肺炎剤

(57)【要約】

【目的】 ホスホリパーゼA₂阻害剤、抗炎症剤及び抗肺炎剤として有用なビリジン誘導体又はそれらの塩を提供する。

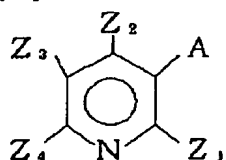
【構成】 ビリジン誘導体又はそれらの塩、それらの製造方法、それらを含有するホスホリパーゼA₂阻害剤、抗炎症剤及び抗肺炎剤並びに中間体としてのビリジン誘導体である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(I)

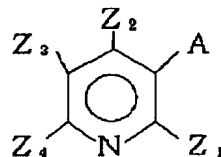
【式中、Aは-N(R_a)X_a基、-NHX_a基、ニトロ基又はアミノ基であり、X_aは-CW¹R¹基、-COCOR²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²R³基又は-CW¹N(R⁴)R⁵基であり、X_aは-(NH)ISO₂R¹基又は-CH₂R_a基であり、Z₁は-NHY基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R_a基又はアミノ基であり、Yは置換されてもよいフェニル基、アルキル基、-CW³R⁶基、-COCOR⁷基、-NHCOR⁷基、-C(=W³)W⁴R⁸基、-(NH)_mSO₂R⁹基、-(NH)_mSO₂OR¹⁰基又は-(NH)_mSO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Z₂は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、Z₃は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCOR_a基、シアノ基、-COR_a基又はアルキル基であり、Z₄は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、-W⁶-R_a基、-(NH)_mSO₂R_a基、-NHR_a基又はピペラジニル基であり、R_aは水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、R_a及びX_aは互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、R_aは置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R_a及びR_aは各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、R_a、R_a、R¹、R⁶及びR⁸は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R_a、R²及びR⁷は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³、R⁸及びR¹⁰は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R_a、R⁴、R⁵、R¹¹及びR¹²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵及びW⁶は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、1、m及び

2

nはそれぞれ0又は1であり、但し、(1)Aが-N(R_a)X_a基(R_aが水素原子であり)であり、Z₁が-NHY基であり、Z₂及びZ₄が水素原子であり、Z₃がトリフルオロメチル基である組合せの場合を除き、また(2)Aがニトロ基又はアミノ基のときZ₁、Z₂、Z₃及びZ₄の少なくとも2つは水素原子以外の置換基を有する)で表わされるピリジン誘導体又はその塩を含有するホスホリパーゼA₂阻害剤。

【請求項2】 一般式(1)

【化2】



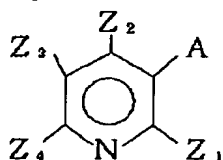
(I)

【式中、Aは-N(R_a)X_a基、-NHX_a基、ニトロ基又はアミノ基であり、X_aは-CW¹R¹基、-COCOR²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²R³基又は-CW¹N(R⁴)R⁵基であり、X_aは-(NH)ISO₂R¹基又は-CH₂R_a基であり、Z₁は-NHY基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R_a基又はアミノ基であり、Yは置換されてもよいフェニル基、アルキル基、-CW³R⁶基、-COCOR⁷基、-NHCOR⁷基、-C(=W³)W⁴R⁸基、-(NH)_mSO₂R⁹基、-(NH)_mSO₂OR¹⁰基又は-(NH)_mSO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Z₂は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、Z₃は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCOR_a基、シアノ基、-COR_a基又はアルキル基であり、Z₄は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、-W⁶-R_a基、-(NH)_mSO₂R_a基、-NHR_a基又はピペラジニル基であり、R_aは水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、R_a及びX_aは互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、R_aは置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R_a及びR_aは各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、R_a、R_a、R¹、R⁶及びR⁸は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R_a、R²及びR⁷は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³、R⁸及びR¹⁰は各々独立して、置換されて

もよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_1 、 R^4 、 R^5 、 $R^{1'}$ 及び $R^{1''}$ は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 l 、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、但し、(1) Aが-N(R_a)X_a基(R_a が水素原子であり)であり、 Z_1 が-NHY基であり、 Z_2 及び Z_4 が水素原子であり、 Z_3 がトリフルオロメチル基である組合せの場合を除き、また(2) Aがニトロ基又はアミノ基のとき Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 の少なくとも2つは水素原子以外の置換基を有する)で表わされるピリジン誘導体又はその塩を含有する抗炎症剤。

【請求項3】 一般式(1)

【化3】



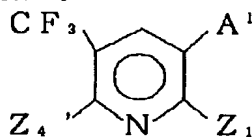
(I)

(式中、Aは-N(R_a)X_a基、-NHX_a基、ニトロ基又はアミノ基であり、X_aは-CW¹R¹基、-COCOR²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²R³基又は-CW¹N(R^4)R⁵基であり、X_bは-(NH)SO₂R⁶基又は-CH₂R_b基であり、 Z_1 は-NHY基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R_b基又はアミノ基であり、Yは置換されてもよいフェニル基、アルキル基、-CW³R⁶基、-COCOR⁷基、-NHCOR⁷基、-C(=W³)W⁴R⁸基、-(NH)SO₂R⁹基、-(NH)SO₂OR¹⁰基又は-(NH)SO₂N($R^{1'}$)R^{1''}基であり、 Z_2 は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、 Z_3 は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCOR_a基、シアノ基、-COR_a基又はアルキル基であり、 Z_4 は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、-W⁶-R_b基、-(NH)SO₂R_b基、-NHR_b基又はピペラジニル基であり、R_aは水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、R_b及びX_aは互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、R_bは置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R_c及びR_dは各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、R_e、R_f、R¹、R⁶及びR⁹は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素

基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R_c、R²及びR⁷は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³、R⁸及びR¹⁰は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_1 、 R^4 、 R^5 、 $R^{1'}$ 及び $R^{1''}$ は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 l 、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、但し、(1) Aが-N(R_a)X_a基(R_a が水素原子であり)であり、 Z_1 が-NHY基であり、 Z_2 及び Z_4 が水素原子であり、 Z_3 がトリフルオロメチル基である組合せの場合を除き、また(2) Aがニトロ基又はアミノ基のとき Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 の少なくとも2つは水素原子以外の置換基を有する)で表わされるピリジン誘導体又はその塩を含有する抗肺炎剤。

【請求項4】 一般式(I-1)

【化4】



(I-1)

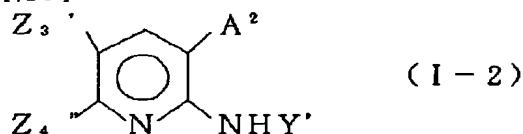
(式中、A'は-N(R_a)X_a基又は-NHX_a基であり、X_aは-CW¹R¹基、-COCOR²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²R³基又は-CW¹N(R^4)R⁵基であり、X_bは-(NH)SO₂R⁶基又は-CH₂R_b基であり、 Z_1 は-NHY基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R_b基又はアミノ基であり、Yは置換されてもよいフェニル基、アルキル基、-CW³R⁶基、-COCOR⁷基、-NHCOR⁷基、-C(=W³)W⁴R⁸基、-(NH)SO₂R⁹基、-(NH)SO₂OR¹⁰基又は-(NH)SO₂N($R^{1'}$)R^{1''}基であり、 Z_2 は水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R_b基、-(NH)SO₂R_b基、-NHR_b基又はピペラジニル基であり、R_aは水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、R_b及びX_aは互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、R_bは置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R_c及びR_dは各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であ

5

り、 R_1 、 R^1 、 R^0 及び R^0 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R^2 及び R^7 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、 R^3 、 R^6 及び R^{10} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_1 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 l 、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、但し、 A^1 が $-N(R_2)X_1$ 基であり、 R_2 が水素原子であり、かつ、 Z_4 が水素原子のとき、 Z_1 は水素原子、 $-NHY$ 基 (Y は置換されてもよいフェニル基) 又は $-W^5-R_3$ 基である) で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

【請求項5】 一般式 (I-2)

【化5】



【式中、 A_2 は $-NHX_1$ 基又は $-NHSO_2R^1$ 基、 X_1 は $-CW^1R^1$ 基、 $-COCOR^2$ 基、 $-CW^1NHCOR^2$ 基、 $-C(=W^1)W^2R^3$ 基又は $-CW^1N(R^4)R^5$ 基であり、 Y は $-(NH)_mSO_2R^0$ 基、 $-(NH)_nSO_2OR^{10}$ 基又は $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ 基であり、 Z_3 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $-NHCOR_3$ 基、シアノ基、 $-COR_4$ 基又はアルキル基であり、 Z_4 は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、 R_2 、 R^1 及び R^0 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R_3 及び R^2 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、 R^3 及び R^{10} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、

10

20

30

40

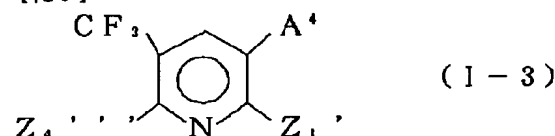
50

6

W^1 及び W^2 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 m は0又は1であり、但し、(1) Z_3 が水素原子であるとき Z_4 はトリフルオロメチル基であり、(2) Z_3 がシアノ基又はアルキル基であるとき Z_4 は水素原子である) で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

【請求項6】 一般式 (I-3)

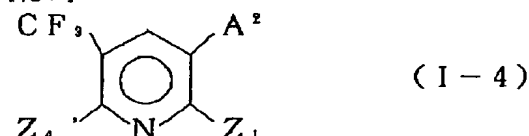
【化6】



【式中、 A^4 はニトロ基又はアミノ基であり、 Z_1 は $-NHY'$ 基、水素原子、ハロゲン原子、 $-W^5-R_3$ 基又はアミノ基であり、 Y' は $-(NH)_mSO_2R^0$ 基、 $-(NH)_nSO_2OR^{10}$ 基又は $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ 基であり、 Z_4 はハロゲン原子、 $-W^6-R_3$ 基、 $-(NH)_mSO_2R_1$ 基、 $-NHR_1$ 基又はピペラジニル基であり、 R_3 及び R_4 は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、 R_1 及び R^0 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R^{10} は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_1 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、但し、 Z_4 がハロゲン原子又は $-W^6-R_3$ 基であるとき Z_1 は $-NHY'$ 基である) で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

【請求項7】 一般式 (I-4)

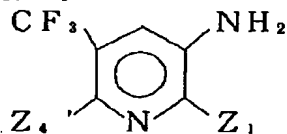
【化7】



【式中、 A_2 は $-NHX_1$ 基又は $-NHSO_2R^1$ 基であり、 X_1 は $-CW^1R^1$ 基、 $-COCOR^2$ 基、 $-CW^1NHCOR^2$ 基、 $-C(=W^1)W^2R^3$ 基又は $-CW^1N(R^4)R^5$ 基であり、 Z_1 は $-NHY$ 基、水素原子、ハロゲン原子、 $-W^5-R_3$ 基又はアミノ基であり、 Y はアルキル基、 $-CW^3R^0$ 基、 $-COCOR$

7
⁷ 基、 $-\text{NHCOR}^7$ 基、 $-\text{C}(=\text{W}^3)\text{W}^4\text{R}^6$ 基、 $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{R}^9$ 基、 $-(\text{NH})_n\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 基又は $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 基であり、 Z_4 は水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{W}^6-\text{R}_n$ 基、 $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{R}_i$ 基、 $-\text{NHR}_j$ 基又はビペラジニル基であり、 R_i 及び R_j は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、 R_i 、 R^1 、 R^6 及び R^9 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R^2 及び R^7 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、 R^3 、 R^8 及び R^{10} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_1 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、但し、 A^2 が $-\text{NHX}_a$ 基であり、かつ、 Z_4 が水素原子のとき、 Z_1 は水素原子又は $-\text{W}^5-\text{R}_n$ 基である〕で表わされるピリジン誘導体又はその塩を製造する方法であって、一般式 (I-1)

〔化8〕



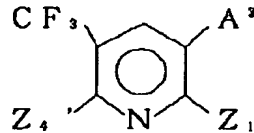
(II-1)

(式中、 Z_1 及び Z_4 は前述の通りである) で表わされる化合物と一般式 $\text{Ha1}-\text{CW}^1\text{R}^1$ (式中、 W^1 及び R^1 は前述の通りであり、 Ha1 はハロゲン原子である) で表わされる化合物、一般式 R^1COOH (式中、 R^1 は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 $(\text{R}^1\text{CO})_2\text{O}$ (式中、 R^1 は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 $\text{Ha1}-\text{COCOR}^2$ (式中、 R^2 及び Ha1 は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 R^2CONCW^1 (式中、 R^2 及び W^1 は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 $\text{Ha1}-\text{C}(=\text{W}^1)\text{W}^2\text{R}^3$ (式中、 R^3 、 W^1 、 W^2 及び Ha1 は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 $\text{Ha1}-\text{CW}^1\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ (式中、 R^4 、 R^5 、 W^1 及び Ha1 は前述の通りである) で表わされる化合物又は一般式 $\text{Ha1}-\text{SO}_2\text{R}^1$ (式中、 R^1 及び Ha1 は前述の通りである) で表わされる化合物とを

反応させることを特徴とする、前記ピリジン誘導体又はその塩の製造方法。

〔請求項8〕 一般式 (I-5)

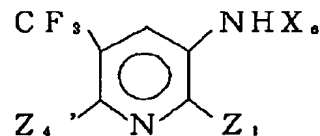
〔化9〕



(I-5)

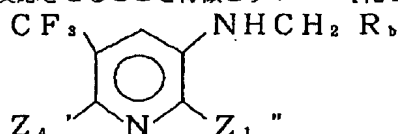
10 (式中、 A^2 は $-\text{N}(\text{R}_a)\text{X}_a$ 基であり、 X_a は $-\text{CW}^1\text{R}^1$ 基、 $-\text{COCOR}^2$ 基、 $-\text{CW}^1\text{NHCOR}^2$ 基、 $-\text{C}(=\text{W}^1)\text{W}^2\text{R}^3$ 基又は $-\text{CW}^1\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 基であり、 Z_1 は $-\text{NHY}$ 基、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{W}^5-\text{R}_n$ 基又はアミノ基であり、 Y はアルキル基、 $-\text{CW}^3\text{R}^6$ 基、 $-\text{COCOR}^7$ 基、 $-\text{NHCOR}^7$ 基、 $-\text{C}(=\text{W}^3)\text{W}^4\text{R}^6$ 基、 $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{R}^9$ 基、 $-(\text{NH})_n\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 基又は $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 基であり、 Z_4 は水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{W}^6-\text{R}_n$ 基、 $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{R}_i$ 基、 $-\text{NHR}_j$ 基又はビペラジニル基であり、 R_a はアルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、 R_i 及び R_j は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、 R_i 、 R^1 、 R^6 及び R^9 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R^2 及び R^7 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、 R^3 、 R^8 及び R^{10} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_1 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 m 及び n はそれぞれ0又は1である) で表わされるピリジン誘導体又はその塩を製造する方法であって、一般式

〔化10〕



(式中、 X_a 、 Z_1 及び Z_4 は前述の通りである) で表わされる化合物と一般式 $\text{R}_a-\text{Ha1}$ (式中、

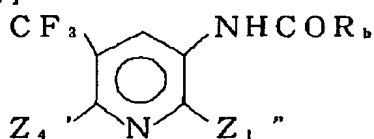
R₆' はアルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、Hal はハロゲン原子である) で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする*



(I-6)

〔式中、Z₁' は-NHY'' 基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R₆ 基又はアミノ基であり、Y'' はアルキル基、-(NH)_mSO₂R⁶ 基、-(NH)_mSO₂OR¹⁰ 基又は-(NH)_mSO₂N(R¹¹)R¹² 基であり、Z₄' は水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R₆ 基、-(NH)_mSO₂R₆ 基、-NHR₆ 基又はピペラジニル基であり、R₆ は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R₆ 及びR₆' は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、R₆ 及びR⁶ は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R¹⁰ は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R₁'、R¹¹ 及びR¹² は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W⁶ 及びW⁶ は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、m及びnはそれぞれ0又は1である〕で表わされるピリジン誘導体又はその塩を製造する方法であって、一般式

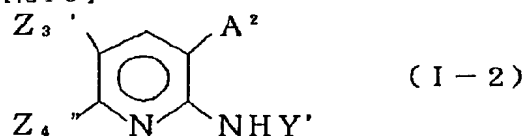
〔化12〕



〔式中、R₆、Z₁' 及びZ₄' は前述の通りである〕で表わされる化合物を還元することを特徴とする、前記

〔請求項10〕 一般式 (I-2)

〔化13〕



〔式中、A₂ は-NHX₆ 基又は-NHSO₂R¹ 基、X₆ は-CW¹R¹ 基、-COCOR² 基、-CW¹N

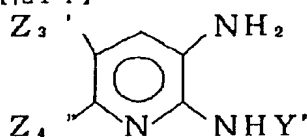
* る、前記ピリジン誘導体又はその塩の製造方法。

〔請求項9〕 一般式 (I-6)

〔化11〕

HCOR² 基、-C(=W¹)W²R³ 基又は-CW¹N(R⁴)R⁵ 基であり、Y' は-(NH)_mSO₂R⁶ 基、-(NH)_mSO₂OR¹⁰ 基又は-(NH)_mSO₂N(R¹¹)R¹² 基であり、Z₃' は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCOR₆ 基、シアノ基、-COR₆ 基又はアルキル基であり、Z₄' は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、R₆、R¹ 及びR² は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R₆ 及びR² は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³ 及びR¹⁰ は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R⁴、R⁵、R¹¹ 及びR¹² は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹ 及びW² は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、mは0又は1であり、但し、(1) Z₃' が水素原子であるときZ₄' はトリフルオロメチル基であり、(2) Z₃' がシアノ基又はアルキル基であるとき、Z₄' は水素原子である〕で表わされるピリジン誘導体又はその塩を製造する方法であって、一般式 (I-2)

〔化14〕



(II-2)

〔式中、Y'、Z₃' 及びZ₄' は前述の通りである〕で表わされる化合物と一般式 Hal-CW¹R¹ (式中、W¹ 及びR¹ は前述の通りであり、Hal はハロゲン原子である) で表わされる化合物、一般式 R¹COOH (式中、R¹ は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 (R¹CO)₂O (式中、R¹ は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 Hal-COCOR² (式中、R² 及びHal は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 R²CONCW¹ (式中、R² 及びW¹ は前述の通りである) で表わされる化合物、一

一般式 $\text{Ha1}-\text{C}(=\text{W}^1)\text{W}^2\text{R}^3$ (式中、 R^3 、 W^1 、 W^2 及び Ha1 は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 $\text{Ha1}-\text{CW}^1\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ (式中、 R^4 、 R^5 、 W^1 及び Ha1 は前述の通りである) で表わされる化合物又は一般式 $\text{Ha1}-\text{SO}_2\text{R}^1$ (式中、 R^1 及び Ha1 は前述の通りである) で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする、前記ビリジン誘導体又はその塩の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はビリジン誘導体又はそれらの塩を含有するホスホリパーゼA₂阻害剤、抗炎症剤又は抗脾炎剤に関する。

【0002】

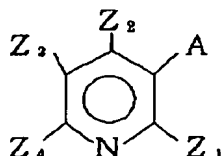
【従来の技術】ジアミノトリフルオロメチルビリジン誘導体としては例えば、米国特許第3,746,531号及び同第3,962,263号各明細書などには、除草剤の有効成分として、5位にトリフルオロメチル基を有し、2位又は3位のどちらか一方に $-\text{NHCO}-\text{CF}_2-\text{T}^1$ 基(T^1 は水素原子、塩素原子、弗素原子、アルキル基又はハロアルキル基である)を有し、他方に $-\text{NHCO}-\text{CF}_2-\text{T}^2$ 基(T^2 は水素原子、塩素原子、弗素原子、アルキル基、ハロアルキル基又はアルキルカルボニル基である。)又は、 NHCOOT^3 基(T^3 は C_1-C_4 の低級アルキル基又はフェニル基である)を有するビリジンが開示されているが、本発明のビリジン誘導体とは化学構造が異なる。又、米国特許第3,961,063号明細書などには、駆虫剤の有効成分として、2位及び3位に $-\text{NHCSNHCOOT}^4$ 基(T^4 はアルコキシ基である)を有するトリフルオロメチル置換ビリジンが開示されているが、本発明のビリジン誘導体とは化学構造が異なる。

【0003】

【発明の開示】本発明は、一般式(1)

【0004】

【化16】



(I)

【0005】(式中、Aは $-\text{N}(\text{R}_a)\text{X}_a$ 基、 $-\text{NHX}_a$ 基、ニトロ基又はアミノ基であり、 X_a は $-\text{CW}^1\text{R}^1$ 基、 $-\text{COCOR}^2$ 基、 $-\text{CW}^1\text{NHCOR}^2$ 基、 $-\text{C}(=\text{W}_1)\text{W}^2\text{R}^3$ 基又は $-\text{CW}^1\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 基であり、 X_a は $-(\text{NH})_1\text{SO}_2\text{R}^1$ 基又は $-\text{CH}_2\text{R}_b$ 基であり、 Z_1 は $-\text{NH}_2$ 基、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{W}^6-\text{R}_b$ 基又はアミノ基であり、 Y は置換されてもよいフェニル基、アルキル基、 $-\text{CW}^3\text{R}$

6 基、 $-\text{COCOR}^7$ 基、 $-\text{NHCOR}^7$ 基、 $-\text{C}(=\text{W}^3)\text{W}^4\text{R}^8$ 基、 $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{R}^9$ 基、 $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 基又は $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 基であり、 Z_2 は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、 Z_3 は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $-\text{NHCO}\text{R}_c$ 基、シアノ基、 $-\text{COR}_d$ 基又はアルキル基であり、 Z_4 は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、 $-\text{W}^6-\text{R}_b$ 基、 $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{R}_i$ 基、 $-\text{NHR}_j$ 基又はピペラジニル基であり、 R_a は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、 R_b 及び X_a は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、 R_b は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、 R_c 及び R_d は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、 R_e 、 R_f 、 R^1 、 R^6 及び R^9 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R_g 、 R^2 及び R^7 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、 R^3 、 R^8 及び R^{10} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_i 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 1 、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、但し、(1)Aが $-\text{N}(\text{R}_a)\text{X}_a$ 基(R_a が水素原子であり)であり、 Z_1 が $-\text{NH}_2$ 基であり、 Z_2 及び Z_3 が水素原子であり、 Z_4 がトリフルオロメチル基である組合せの場合を除き、また(2)Aがニトロ基又はアミノ基のとき Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 の少なくとも2つは水素原子以外の置換基を有する)で表わされるビリジン誘導体又はその塩を含有するホスホリパーゼA₂阻害剤に関する。

【0006】一般式(1)中、 R_e 、 R_f 、 R^1 、 R^6 及び R^9 に含まれる前記鎖式炭化水素基としてはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられ、前記単環式炭化水素基としてはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基などが挙げられ、前記多環式炭化水素基としては、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基のような縮合型多環式炭化水素基又はアダマンチル基、ノルアダマンチル基、ノルボルナニ

ル基、ノルボルナノニル基のような架橋型多環式炭化水素基が挙げられ、前記単環式複素環基としてはピロリル基、フラニル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、ジヒドロフラニル基、テトラヒドロフラニル基、ジヒドロチエニル基、テトラヒドロチエニル基、ピラゾリニル基、ヒダントイニル基、オキサゾリニル基、イソオキサゾリニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、ジオキサソラニル基、ジチアラニル基、ビリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ジヒドロビリジニル基、テトラヒドロビリジニル基、ビペリジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基、テトラヒドロオキソピリダジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、テトラヒドロオキソピリミジニル基、ビペラジニル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、ジヒドロジチエニル基、ジチアニル基、モルホリニル基などが挙げられ、前記多環式複素環基としては、チエノチエニル基、ジヒドロシクロペンタチエニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、テトラヒドロベンゾチエニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロベンズイソオキサゾリル基、ベンゾジオキサニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾジオキサニル基、キノキサリニル基のような縮合型多環式複素環基又はキヌクリジニル基のような架橋型多環式複素環基が挙げられる。R₁及びX₁が結合して形成する複素環としては2-ピロリドニル基などが挙げられる。

【0007】R₁及びR₂に含まれる置換されてもよいアルキル基、R₃、R₄、R¹、R²及びR³に含まれる置換されてもよい鎖式炭化水素基、R₅、R²及びR⁷に含まれる置換されてもよいアルキル基及び置換されてもよいアルコキシ基、R³、R⁸及びR¹⁰に含まれる置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基及び置換されてもよいアルキニル基並びにR₆、R₇、R⁴、R⁵、R¹¹及びR¹²に含まれる置換されてもよいアルキル基の置換基としてはハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アミノ基、アルキル基で置換されたアミノ基などが挙げられ、それらの置換基又はそれらの置換基に付随する置換基の数は1ケであっても2ケ以上であってもよく、2ケ以上の場合それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

【0008】また、R₁、R₂及びR₃に含まれる置換

されてもよいフェニル基及び置換されてもよいシクロアルキル基、R₄、R₅、R¹、R²及びR³に含まれる置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基及び置換されてもよい多環式複素環基、R₆、R²及びR⁷に含まれる置換されてもよいフェニル基及び置換されてもよいフェノキシ基並びにR³、R⁸及びR¹⁰に含まれる置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基及び置換されてもよいベンジル基の置換基としてはハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アミノ基、アルキル基で置換されたアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基などが挙げられ、それら置換基又はそれらの置換基に付随する置換基の数は1ケであっても2ケ以上であってもよく、2ケ以上の場合それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

【0009】一般式(1)中、A、Z₁、Z₂及びZ₃に含まれるアルキル基並びにアルキル部分としては、炭素数1~18のもの、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノナデシル基などが挙げられ、それらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。A、Z₁、Z₂及びZ₃に含まれるアルケニル基ならびにアルケニル部分としては、炭素数が2~18のもの、例えばビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、デセニル基、ノナデセニル基などが挙げられ、またそれらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。A、Z₁、Z₂及びZ₃に含まれるアルキニル基並びにアルキニル部分としては、炭素数が2~18のもの、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、デシニル基、ノナデシニル基などが挙げられ、またそれらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。A、Z₁、Z₂及びZ₃に含まれるシクロアルキル基並びにシクロアルキル部分としては、炭素数3~8のもの、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基などが挙げられる。A、Z₁、Z₂及びZ₃に含まれるシクロアルケニル基並びにシクロアルケニル部分としては、炭素数5~8のもの、例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基などが挙げられる。更にX及びYに含まれるハロゲン原子としては弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子が挙げられる。X及びYに含まれるアリール基並びにアリール部分としては、フェニル基、チエニル基、フラニル基、ビリジル基、ナフチル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル

基、キノリニル基などが挙げられる。

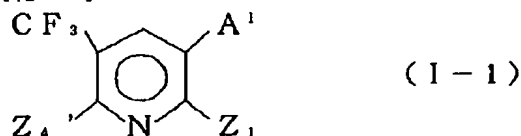
【0010】一般式(1)で表わされる化合物は、A、Z、又はZ₄にスルホニル基を含む場合、塩を形成してもよく、それらの塩としては、医薬上許容されるものであればよく、例えば、カリウム塩、ナトリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機アミン塩などが挙げられる。又、これらの塩の中で結晶水をもつものもある。

【0011】一般式(1)で表わされる化合物中、以下の化合物は新規である。

(1)一般式(1-1)

【0012】

【化17】



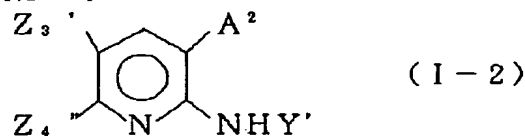
【0013】〔式中、A¹は-N(R_a)X_a基又は-NHX_a基であり、X_aは-CW¹R¹基、-COCOR²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²R³基又は-CW¹N(R⁴)R⁵基であり、X_aは-(NH)ISO₂R¹基又は-CH₂R_a基であり、Z₁は-NHY基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁵-R_a基又はアミノ基であり、Yは置換されてもよいフェニル基、アルキル基、-CW³R⁶基、-COCOR⁷基、-NHCOR⁷基、-C(=W³)W⁴R⁸基、-(NH)_mSO₂R⁹基、-(NH)_mSO₂OR¹⁰基又は-(NH)_mSO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Z₄は水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R_a基、-(NH)_mSO₂R_a基、-NHR_a基又はビベラジニル基であり、R_aは水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、R_a及びX_aは互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、R_aは置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R_a及びR_aは各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、R_a、R¹、R⁶及びR⁹は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R²及びR⁷は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³、R⁸及びR¹⁰は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換され

てもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R_a、R⁴、R⁵、R¹¹及びR¹²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵及びW⁶は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、1、m及びnはそれぞれ0又は1であり、但し、A¹が-N(R_a)X_a基であり、R_aが水素原子であり、かつ、Z₄が水素原子のとき、Z₁は水素原子、-NHY基(Yは置換されてもよいフェニル基)又は-W⁵-R_a基である)で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

【0014】(2)一般式(1-2)

【0015】

【化18】



20

【0016】〔式中、A²は-NHX_a基又は-NHSO₂R¹基、X_aは-CW¹R¹基、-COCOR²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²R³基又は-CW¹N(R⁴)R⁵基であり、Y¹は-(NH)_mSO₂R⁹基、-(NH)_mSO₂OR¹⁰基又は-(NH)_mSO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Z₃は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCOR_a基、シアノ基、-COR_a基又はアルキル基であり、Z₄は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、R_a、R¹及びR⁹は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい単環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R_a及びR²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³及びR¹⁰は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R⁴、R⁵、R¹¹及びR¹²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹及びW²は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、mは0又は1であり、但し、(1)Z₃が水素原子であるときZ₄はトリフルオロメチル基であり、(2)Z₃がシアノ基又はアルキル基であるとき、Z₄は水素原子である)で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

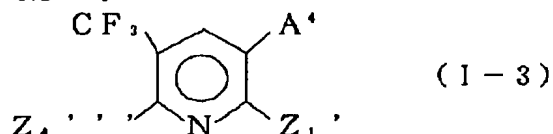
【0017】(3)一般式(1-3)

【0018】

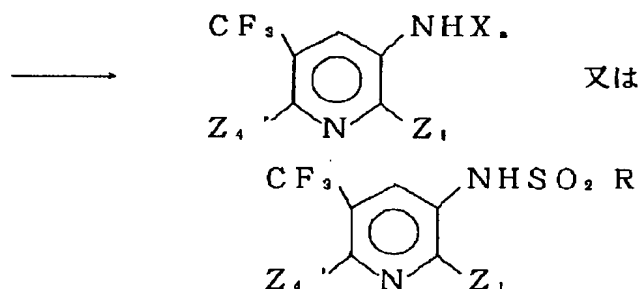
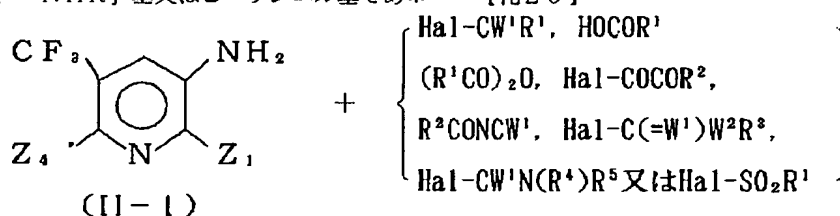
50

17

【化19】

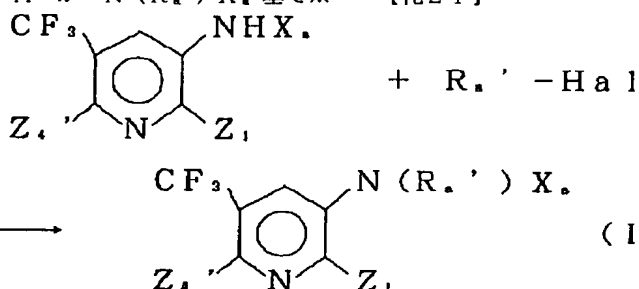


【0019】〔式中、 A^4 はニトロ基又はアミノ基であり、 Z_1 は $-NHY'$ 基、水素原子、ハロゲン原子、 $-W^5-R$ 基又はアミノ基であり、 Y' は $-(NH)$ 、 $-SO_2R^9$ 基、 $-(NH)$ 、 $-SO_2OR^{10}$ 基又は $-(NH)$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ 基であり、 Z_4 はハロゲン原子、 $-W^6-R_h$ 基、 $-(NH)$ 、 $-SO_2R_i$ 基、 $-NHR_j$ 基又はピペラジニル基であ



【0023】〔式中、 X_a 、 Z_1 、 Z_4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W^1 及び W^2 は前述の通りであり、 Hal はハロゲン原子である〕

【0024】反応〔B〕 A^1 が $-N(R_a)X_a$ 基で※



【0026】〔式中、 X_a 、 Z_1 及び Z_4 は前述の通りであり、 $R_{a'}$ はアルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコシカルボニル基である〕

【0027】反応〔C〕 A^1 が $-NHX_a$ 基であり、

18

※り、 R_a 、 R_h 、 R_i 、 R_j 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 m 及び n は前述の通りであり、但し、 Z_4 がハロゲン原子又は $-W^6-R_h$ 基であるとき、 Z_1 は $-NHY'$ 基である〕で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

【0020】一般式 (I-1) で表わされる化合物は例えば次の反応〔A〕～〔C〕のような方法で製造することができる。

【0021】反応〔A〕 A^1 が $-N(R_a)X_a$ 基であり、 R_a が水素原子である場合又は A^1 が $-NHX_a$ 基であり X_a が $-SO_2R^1$ 基である場合

【0022】

【化20】

※あり、 R_a がアルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコシカルボニル基である場合

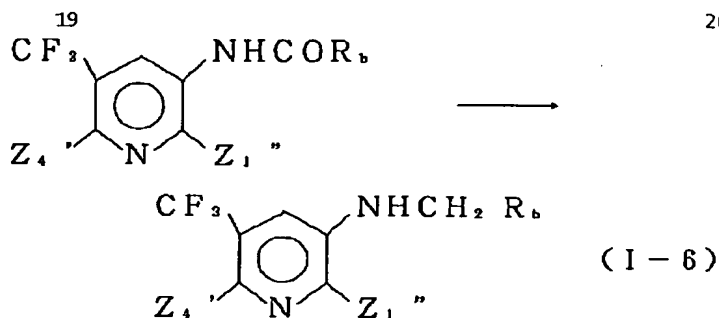
【0025】

【化21】

X_a が $-CH_2R_b$ 基である場合

【0028】

【化22】



【0029】(式中、 Z_4 、 Z_1 、 R_p は前述の通りであり、 Z_1 は $-\text{NH}Y$ 基、水素原子、ハロゲン原子、 $-\text{W}^5-\text{R}$ 基又はアミノ基であり、 Y はアルキル基、 $-(\text{NH})_2\text{SO}_2\text{R}^0$ 基、 $-(\text{NH})_2\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 基又は $-(\text{NH})_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 基である)

【0030】前記反応〔A〕及び〔B〕の反応は通常溶媒の存在下、必要により塩基を使用することにより、行なわれる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、 n -ヘキサン、シクロヘキサンなどの環状又は非環状脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、 N -メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホランなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。塩基としては無機塩基、有機塩基のいずれでもよく、無機塩基として

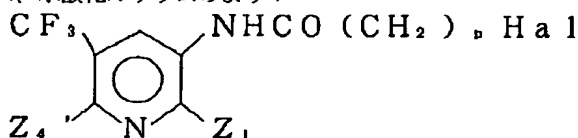
*なアルカリ金属水酸化物；無水炭酸カリウム、無水炭酸カルシウムのようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩；水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物；金属ナトリウムのようなアルカリ金属などが挙げられ、また有機塩基としてはピリジン、トリエチルアミンなどが挙げられる。反応温度は通常 $-30 \sim +100^\circ\text{C}$ 、望ましくは $0 \sim 60^\circ\text{C}$ 、反応時間は通常 $1 \sim 24$ 時間、望ましくは $1 \sim 10$ 時間である。

【0031】前記反応〔A〕の反応において、 HOOC R^1 との反応では脱水縮合剤を存在させる必要があり、その脱水縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N 、 N' -カルボニルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどが挙げられる。

【0032】前記反応〔A〕で得られる化合物中、例えば以下の化合物は、 X_p に含まれるハロゲン原子が X_p に隣接する窒素原子と反応して複素環を形成することができる。

【0033】

【化23】



【0034】(式中、 Z_1 、 Z_4 及び Hal は前述の通りであり、 p は3又は4である)前記反応〔C〕の出発物質は前記反応〔A〕により製造することができる。前記反応〔C〕の反応は、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ほう素テトラ- n -ブチルアンモニウムなどの金属水素化物を用いる方法、ジボランを用いる方法、パラジウム触媒或はニッケル触媒等の存在下水素を用いた接触水素添加による方法等が挙げられる。この還元反応に使用する溶媒は、還元方法により任意に選択すればよく、一般的には、メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコー

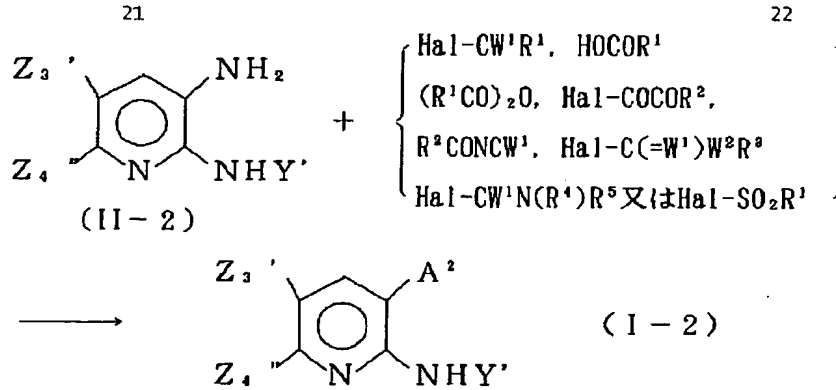
ル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレンなどの脂肪族炭化水素類などが挙げられる。反応温度は通常 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 、反応時間は通常 $1 \sim 24$ 時間である。

【0035】一般式(I-2)で表わされる化合物は例えば次の反応〔D〕のような方法で製造することができる。

【0036】反応〔D〕

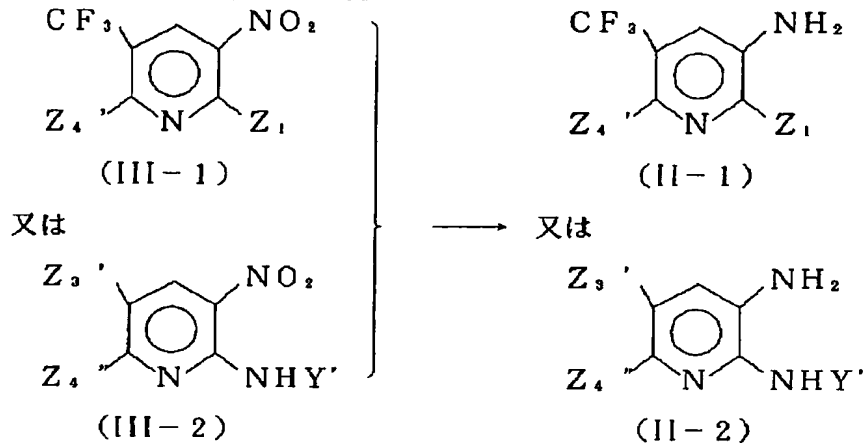
【0037】

【化24】



式中、 A^2 、 Y' 、 Z_3' 、 Z_4'' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W^1 、 W^2 及び Hal は前述の通りである) 前記反応〔D〕の反応は、前記反応〔A〕と同様に行うことができる。前記一般式 (II-1) 又は (II-2) で表わされる化合物は、例えば次の反応 *

*〔E〕のような方法で製造することができる。
 【0038】反応〔E〕
 【0039】
 【化25】

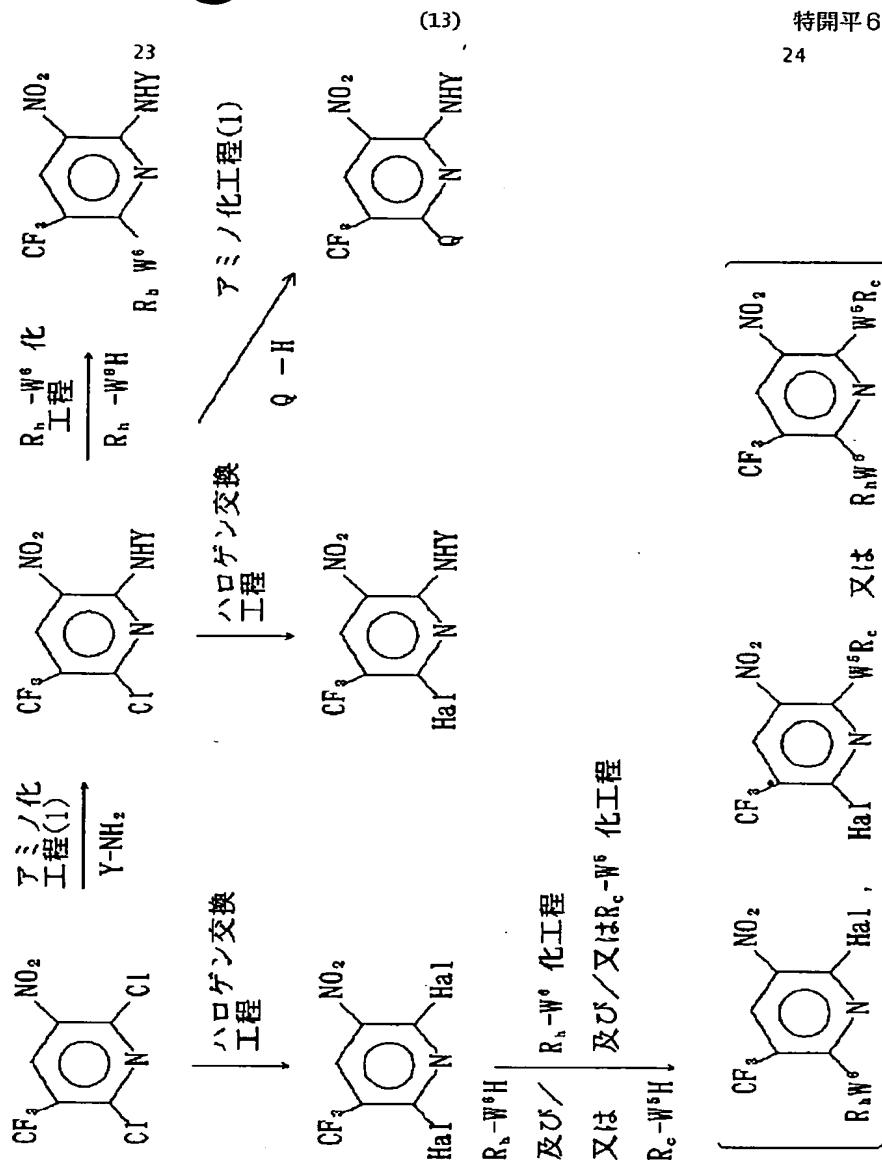


【0040】(式中、 Y' 、 Z_1 、 Z_3' 、 Z_4' 及び Z_4'' は前述の通りである) 前記反応〔E〕の還元反応としては、鉄或は亜鉛と共に塩酸或は酢酸等の酸を用いる方法、水硫化ナトリウム、水硫化カリウム、硫化ナトリウム、硫化カリウム、ハイドロサルファイトナトリウムを用いる方法、パラジウム触媒或はニッケル触媒等の存在下水素を用いた接触水素添加による方法等が挙げられる。この還元反応に使用する溶媒は、還元方法により、任意に選択すればよく、一般的には、メタノール、エタノール及びプロパノールなどのアルコール類、水、

酢酸、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが挙げられる。反応温度は通常 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 、反応時間は通常 $1 \sim 24$ 時間である。

【0041】一般式 (III-1) 又は (III-2) で表わされる化合物は例えば次の反応〔F〕～〔P〕により製造することができる。

【0042】反応〔F〕
 【0043】
 【化26】

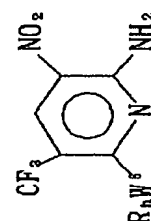
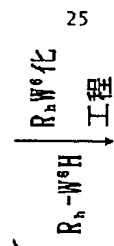
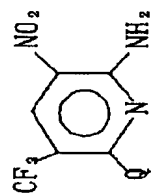
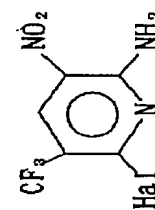
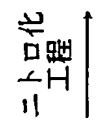
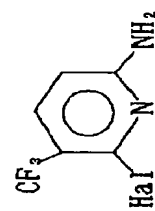
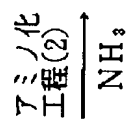
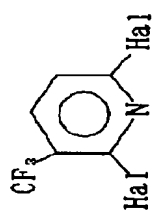


(式中、Y、R_c、R_h、Hal、W^b及びW^aは前述の通りであり、Qは-NHSO₂R_i基、-NHR_j基又はビベラジニル基である)

【0044】反応〔G〕

【 0 0 4 5 】

【化27】



(14)

特開平6-135934

26

(式中、R_b、W⁶、Hal及びQは前述の通りである)

【0046】反応(H)

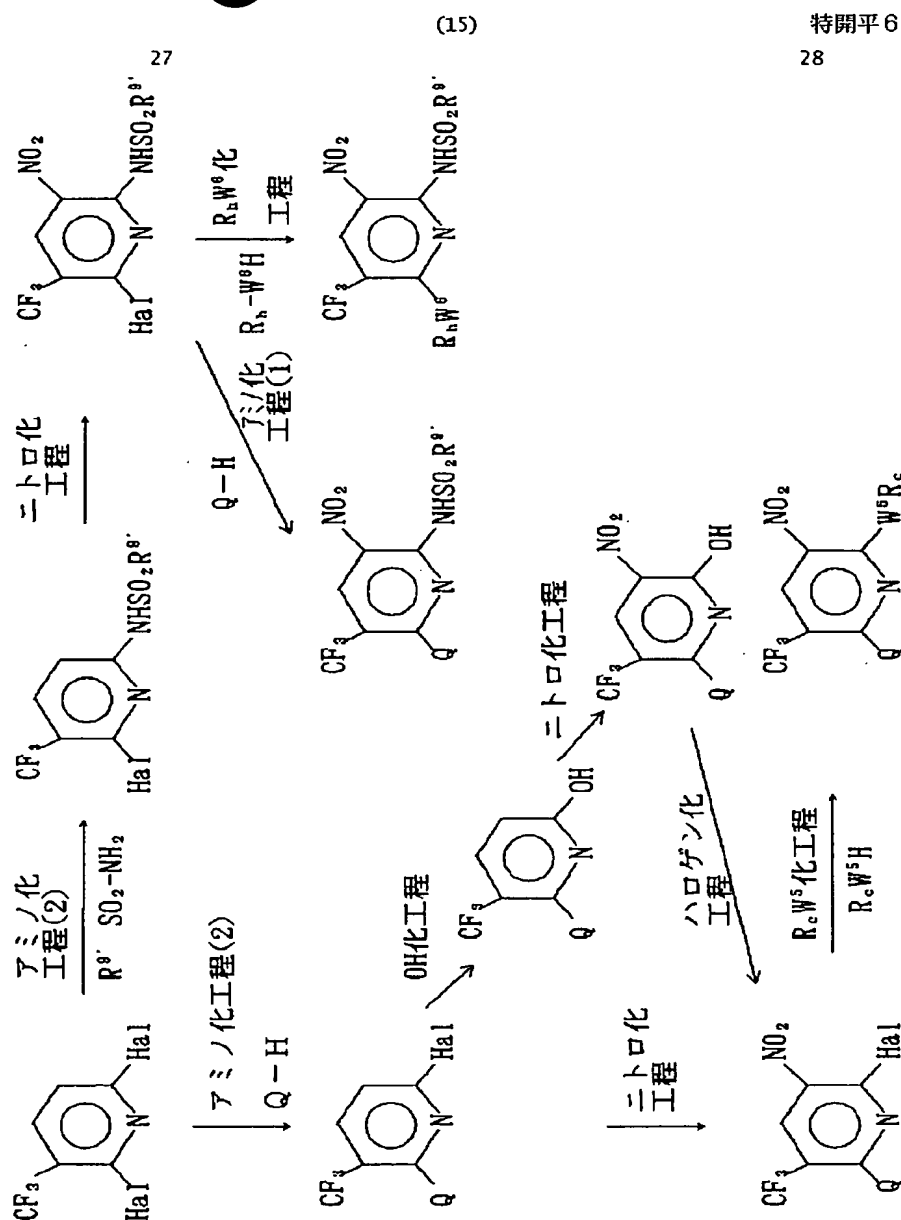
【0047】

【化28】

10

20

30

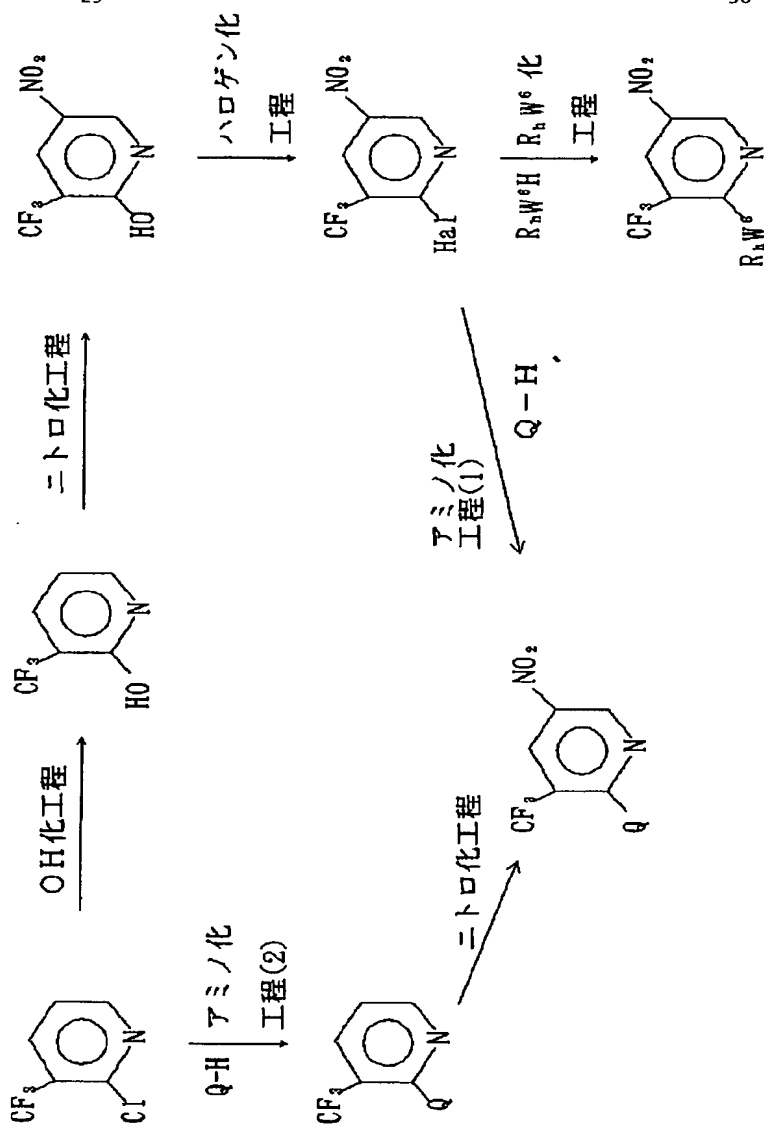


(式中、 R_c 、 R_b 、 Hal 、 W^5 、 W^6 及び Q は前述の通りであり、 R^9 は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいシクロアルケニル基 40

である)
【0048】反応(1)
【0049】
【化29】

29

30

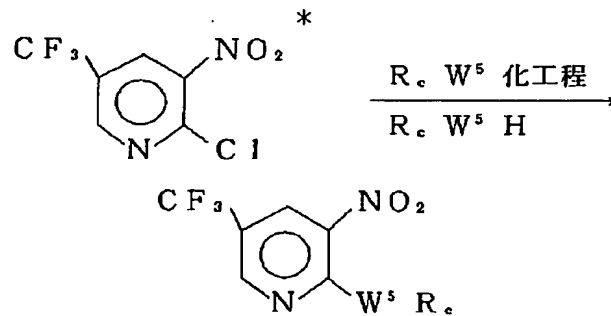


(式中、R_h、HAl、W⁶及びQは前述の通りである)

*【0051】

【化30】

【0050】反応【J】

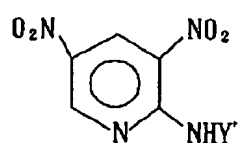
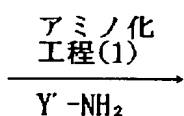
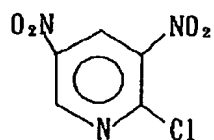
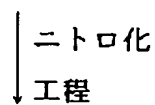
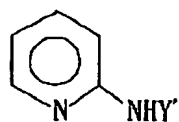
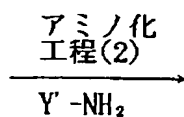
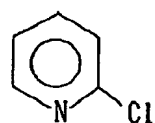


(式中、R_e及びW⁵は前述の通りである)

【0053】

【0052】反応【K】

50 【化31】

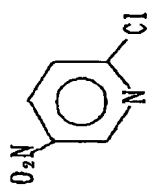
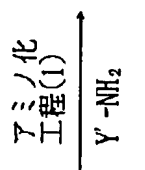
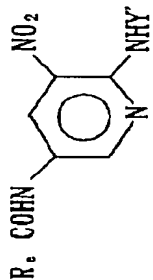
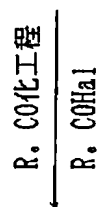
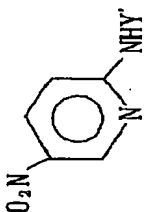
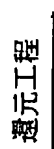
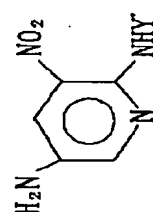
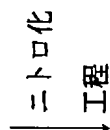
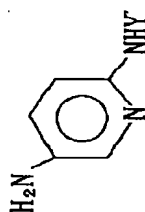


(式中、 Y' は前述の通りである)

【0054】反応〔L〕

【0055】

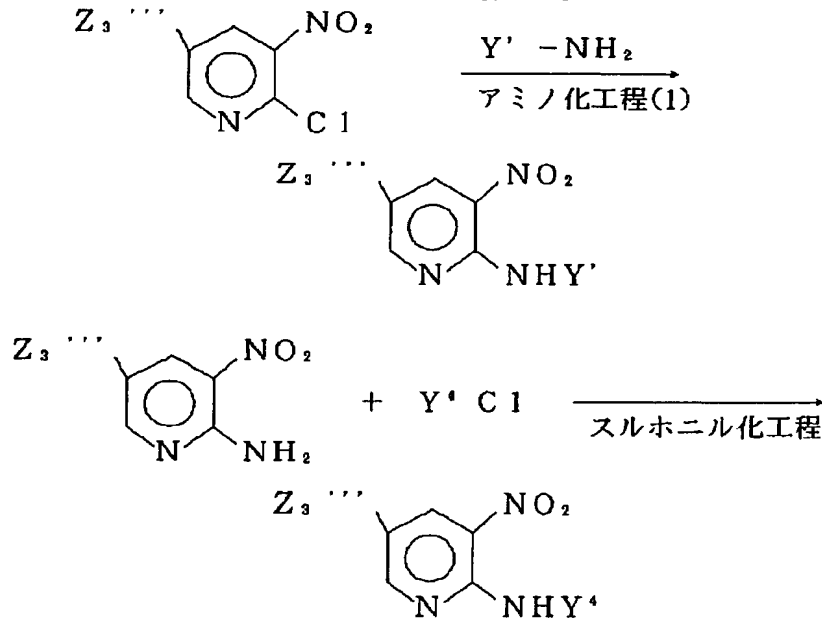
【化32】



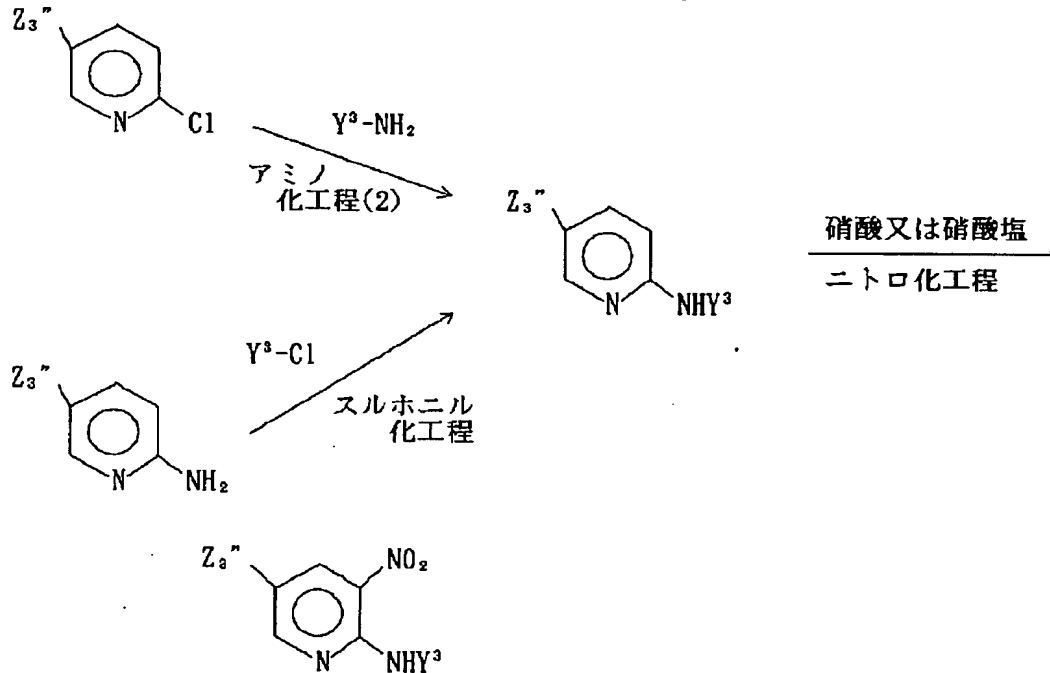
50

(式中、Y'、R₄及びHalは前述の通りである)
【0056】反応(M)

*【0057】
*【化33】



(式中、Z₃'''はハロゲン原子、-COR₄基又はアルキル基であり、Y₄は-SO₂R⁰基、-SO₂OR¹⁰基又は-SO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Y'、R₄、R⁰、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は前述の※通りである)
【0058】反応(N)
【0059】
【化34】

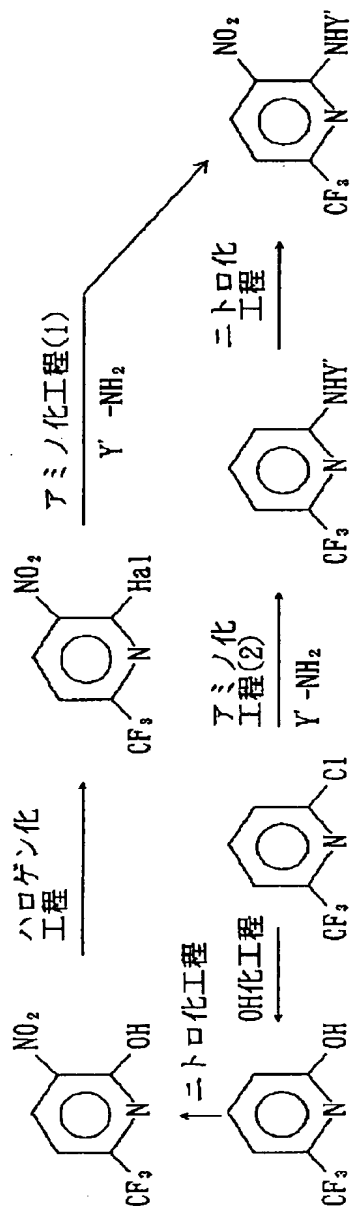


(式中、Z₃''はハロゲン原子、シアノ基、-COR₄基又はアルキル基であり、Y₃は-SO₂R⁰基であり、R⁰'は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルキル

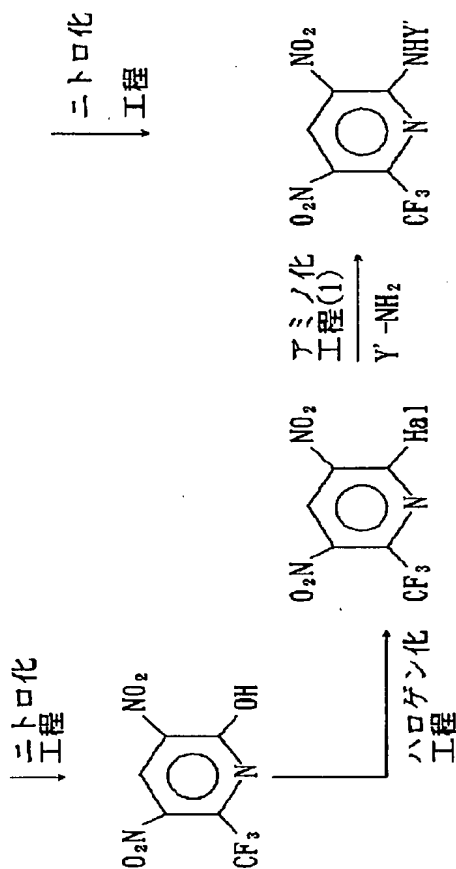
基又は置換されてもよいシクロアルケニル基であり、R
は前述の通りである)
【0060】反応【O】

*【0061】
【化35】

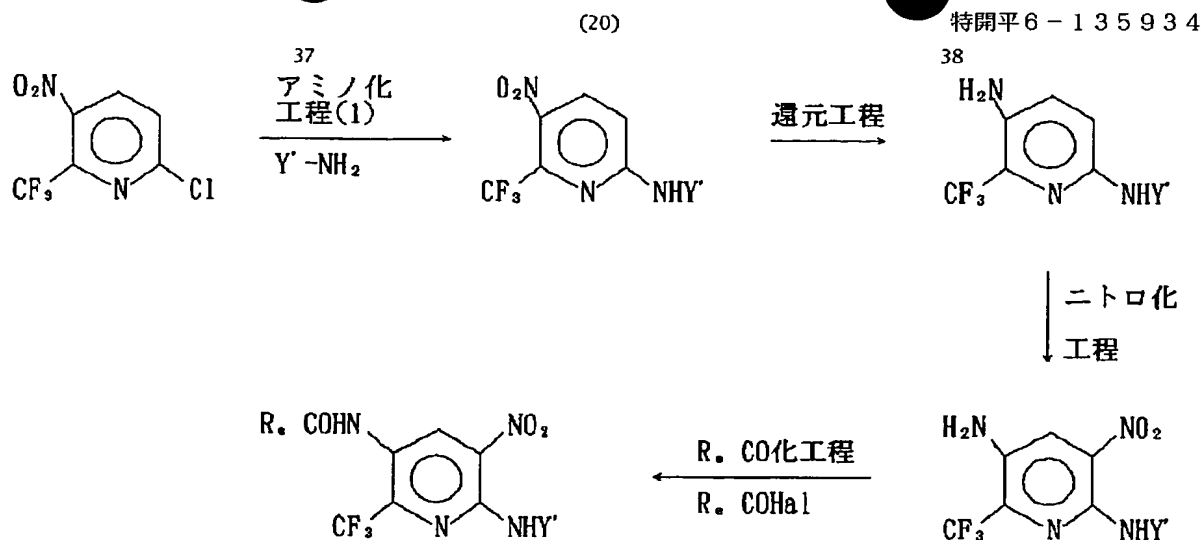
*



(式中、Y' 及びHalは前述の通りである)
【0062】反応【P】



【0063】
【化36】



(式中、Y' 及びR。は前述の通りである)

【0064】前記反応〔F〕、〔G〕、〔H〕、

〔I〕、〔K〕、〔L〕、〔M〕、〔O〕又は〔P〕の
アミノ化工程(1)は、通常溶媒の存在下、必要により
塩基を使用することにより、行なわれる。溶媒として
は、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンな
どの芳香族炭化水素類；クロロホルム、四塩化炭素、塩
化メチレン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、n-
ヘキサン、シクロヘキサンなどの環状又は非環状脂肪族
炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒ
ドロフランなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピ
オニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、
N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホ
ランなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。塩
基としては前記反応〔A〕及び〔B〕で用いることの
できるものと同様のものでよい。反応温度は通常-30~
+100℃、反応時間は通常1~24時間である。

【0065】前記反応〔F〕のハロゲン交換工程は、通
常、フッ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなどのハロゲン
化アルカリ、フッ化セシウムが使用される。溶媒として
はアセトン、2-ブタノン、エチレングリコール、ジメ
チルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、スルホラ
ン、アセトニトリル、ジメチルスルホン、アセトアミド
などが挙げられる。反応温度は通常室温~200℃、反
応時間は1~12時間である。又ハロゲン化水素を用い
てもよい。

【0066】前記反応〔F〕、〔G〕、〔H〕、〔I〕
又は〔J〕のR。W⁶ 化工程及びR。W⁵ 化工程は、通
常溶媒の存在下、塩基を使用することにより行なわれ
る。溶媒としてはジメチルスルホキシド、ジメチルホル
ムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、2-ブタノ
ンなどが挙げられる。塩基としてはナトリウムアミド、
炭酸カリウム、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、
水素化ナトリウム、ナトリウムなどが挙げられる。反応

温度は通常0~100℃、反応時間は通常1~10時間
である。

【0067】前記反応〔G〕、〔H〕、〔I〕、
〔K〕、〔N〕又は〔O〕のアミノ化工程(2)は、通
常溶媒の存在下、塩基を使用することにより行なわれ
る。溶媒としては、ジメチルアセトアミド、1,3-ジ
メチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド
などの非プロトン性極性溶媒が挙げられる。塩基として
は、無機塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリ
ウムのようなアルカリ金属水酸化物、無水炭酸カリウ
ム、無水炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩
などが挙げられる。反応温度は通常、80~150℃、
反応時間は通常1~10時間である。

【0068】前記反応〔G〕、〔H〕、〔I〕、
〔K〕、〔L〕、〔N〕、〔O〕又は〔P〕のニトロ化
工程は通常溶媒の存在下、硝酸若しくは硝酸塩と反応さ
せることにより行われる。硝酸塩とは、硝酸ナトリウ
ム、硝酸カリウムなどであり、溶媒としては、硫酸、酢
酸、無水酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。反
応温度は通常50~120℃、反応時間は通常1~10
時間である。

【0069】前記反応〔H〕、〔I〕及び〔O〕のハロ
ゲン化工程は、通常過剰のハロゲン化チオニル、ハロゲ
ン化リン等のハロゲン化剤と反応させることにより行わ
れる。反応温度は通常50~120℃、反応時間は通常
1~10時間である。

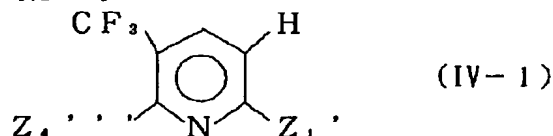
【0070】前記反応〔H〕、〔I〕及び〔O〕のOH
化工程は、通常溶媒の存在下、塩基を使用することによ
り行われる。溶媒としてはメタノール、エタノール、イ
ソプロパノール、ターシャリーブタノールなどのアルコ
ール類が用いられ、塩基としては水酸化ナトリウム、水
酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物が用いられ
る。反応温度は普通室温~100℃、反応時間は1~1
0時間である。

【0071】前記反応〔L〕及び〔P〕のR、CO化工程は、前記反応〔A〕の場合と同様に行うことができる。前記反応〔L〕又は〔P〕の還元工程は、前記反応〔E〕と同様に行うことができる。前記反応〔M〕又は〔N〕のスルホニル化工程は、前記反応〔A〕と同様に行うことができる。

【0072】前記反応〔H〕及び〔I〕中、一般式（I-V-1）で表わされる次の化合物は新規である。

【0073】

【化37】

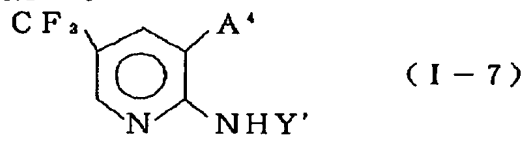


（式中、Z₁' 及び Z₄'' は前述の通りであり、但し、Z₄'' がハロゲン原子又は -W⁰ R₀ 基であるとき Z₁' は -NHY' 基である）で表わされる化合物。

【0074】一般式（I-3）で表わされる化合物は、前記反応〔F〕～〔J〕の方法及び〔E〕の方法によって製造することができる。一般式（I-7）で表わされる化合物は、ホスホリパーゼA₂ 阻害活性を有するジアミノトリフルオロメチルピリジン誘導体の中間体としてヨーロッパ特許公開番号465913号明細書に記載の化合物である。

【0075】一般式（I-7）

【化38】



（式中、A⁴ 及び Y' は前述の通りである）

【0076】前記一般式（I）で表わされ、一般式（I-1）、（I-2）、（I-3）又は（I-7）の化合物に含まれない化合物は、公知化合物であるか、或は公知の化合物から、前述した反応〔A〕～〔P〕の方法に準じて製造される。

【0077】以下に本発明化合物の具体的合成例を記載するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

【0078】合成例1

N-（6-クロロ-2-エチルスルホニルアミノ-5-トリフルオロメチル-3-ピリジル）-シクロヘキサンカルボキサミド（化合物No. 4）の合成

（1）2，6-ジクロロ-3-トリフルオロメチルピリジン25.0gとエタンスルホンアミド18.95gをジメチルスルホキシド250mlに溶解させ、さらに無水炭酸カリウム39.93gを加えた。この混合溶液を120～130℃に加熱し、7時間反応させた。反応終了後、反応物を水1リットル中へ注ぎ込み、エーテル5

00mlを加え、分液した。水層を分離後、濃塩酸で酸性にし、析出結晶をろ別し、乾燥を行い、N-（6-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジル）-エタンスルホンアミドとN-（6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル）-エタンスルホンアミドの混合物（生成比2：1）25.54gを得た。この混合物10.0gをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離、精製し、融点113～114℃のN-（6-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジル）-エタンスルホンアミド（中間体No. 1）5.64gと融点167～169℃のN-（6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル）-エタンスルホンアミド（中間体No. 2）3.05gを得た。

【0079】（2）前記工程（1）で得られたN-（6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル）-エタンスルホンアミド4.47gと酢酸15mlの混合物を80℃に加熱し均一溶液とした。さらに100～110℃に加熱し、発煙硝酸（94%）2.28mlを滴下し、同温度で7時間反応させた。反応液を80℃まで放冷後、氷水100ml中へ注ぎ、析出結晶をろ別、水洗、乾燥を行い、融点198～199℃のN-（6-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル）-エタンスルホンアミド（後記化合物No. 94）3.78gを得た。

【0080】（3）前記工程（2）で得られたN-（6-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル）-エタンスルホンアミド1.0gと酢酸15mlを60℃に加熱し、均一溶液とした。同温度で還元鉄0.67gを少量ずつ添加した。添加後同温度で1時間反応させた。反応終了後、反応液に水5mlを加え、ろ過した。ろ液を氷水8ml中へ注ぎ込み、その溶液に30%水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH=5に調整後、析出結晶をろ別、水洗、乾燥して融点180～182℃のN-（3-アミノ-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル）-エタンスルホンアミド（後記化合物No. 102）0.81gを得た。

【0081】（4）前記工程（3）で得られたN-（3-アミノ-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル）-エタンスルホンアミド0.50gを7mlのテトラヒドロフランに溶解させ、室温下、シクロヘキサンカルボニルクロライド0.28gを滴下した。滴下後一晩反応させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、融点211～212℃の目的物0.57gを得た。

【0082】合成例2

N-（2-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-5-トリフルオロメチル-3-ピリジル）-エタンスルホンアミド（化合物No. 10）の合成

（1）2-クロロ-5-トリフルオロメチル-3-ニトロピリジン2.5g及び2，4-ジフルオロフェノール

1. 3 gを20 mlの無水アセトンに溶解させ、室温下、無水炭酸カリウム1.4 gを添加した後、3時間加熱還流下に反応させた。放冷後、100 mlの塩化メチレンに抽出させ、2回水洗した後、抽出層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、塩化メチレンを減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィーに付した。混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル≒3：1）を用い、融点66-68℃の2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン3.4 gを得た。

【0083】(2) ハイドロサルファイトナトリウム20.9 gを水200 mlに溶解させ、攪拌下、前記工程(1)で得られた2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジンのテトラヒドロフラン溶液を10分間を要して滴下した。3時間室温で攪拌した後、食塩を加えて飽和させ、200 mlのテトラヒドロフランを追加して抽出した。抽出層は再び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧留去し、融点78-81℃の3-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-トリフルオロメチルビリジン（後記化合物No. 146）2.0 gを得た。

【0084】(3) 前記工程(2)で得られた3-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-トリフルオロメチルビリジン0.58 gを5 mlのビリジンに溶解させ、氷冷下、0.28 gのエタンスルホンクロライドを滴下した。滴下後、室温で1時間攪拌し、さらに2時間加熱還流させた後、放冷し、100 mlの希塩酸水中に注ぎ、50 mlの塩化メチレンで抽出した。抽出層を2回希塩酸水で洗浄した後、乾燥し、塩化メチレンを減圧留去して得られたオイル0.46 gをカラムクロマトグラフィーに付した。混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル≒4：1）を展開液に用い、融点75-77℃の目的物0.20 gを得た。

【0085】合成例3

N-(2-エチルスルホニルアミノ-5-トリフルオロメチル-3-ビリジル)-ベンゼンスルホンアミド（化合物No. 14）の合成

(1) エタンスルホンアミド3.1 gを50 mlの無水テトラヒドロフランに溶解させ、氷冷下で60%水素化ナトリウム1.2 gを添加した。添加終了後、1時間加熱還流下に反応させた。放冷後、2-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン5.0 gを加えた後、7時間加熱還流下に反応させた。反応終了後、反応物を水200 ml中へ注ぎ、エーテルで水中の不溶解物を抽出除去した後、水層を希塩酸で弱酸性にし、析出結晶を濾別して乾燥し、融点160-163℃のN-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)エタンスルホンアミド3.6 gを得た。

【0086】(2) 前記工程(1)で得られたN-(3

-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)エタンスルホンアミド1.5 gをメタノール30 mlに溶解させ、これに5%-パラジウム/カーボン0.2 gを加え、水素加圧下で一晩攪拌しながら還元反応を行った。反応終了後、5%-パラジウム/カーボンを濾別し、溶媒を減圧留去し、得られた結晶をn-ヘキサンで洗浄、乾燥し、融点118-120℃のN-(3-アミノ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)エタンスルホンアミド1.2 gを得た。

10 【0087】前記工程(2)で得られたN-(3-アミノ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)エタンスルホンアミド1.0 gを2 mlのビリジンに溶解させ、室温でベンゼンスルホンクロライド0.72 gを滴下した。滴下後、同温度で2.5時間反応させた。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、希塩酸水で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄、芒硝で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をエーテル洗浄し、融点158-159℃の目的物0.69 gを得た。

【0088】合成例4

20 N-(5-ブロモ-2-エチルスルホニルアミノ-3-ビリジル)-シクロヘキサンカルボキサミド（化合物No. 76）の合成

(1) 5-ブロモ-2-アミノビリジン25.9 gを100 mlのビリジンに溶解させ、氷冷下でエタンスルホンクロライド23.1 gを滴下した。滴下後、室温で一夜反応させた。反応終了後、反応物を水中へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、芒硝で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製し、融点154-155℃のN-(5-ブロモ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド31.0 gを得た。

【0089】(2) 前記工程(1)で得られたN-(5-ブロモ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド3.25 gと70 ml酢酸の混合物を85℃に加熱し、均一溶液とした。同温度で発煙硝酸9.45 gを10分間で滴下した。滴下後、同温度で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応物を氷水中へ注いだ。析出結晶をろ別、水洗、乾燥した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン）で精製し、融点131-132℃のN-(5-ブロモ-3-ニトロ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド7.58 gを得た。

【0090】(3) 前記工程(2)で得られたN-(5-ブロモ-3-ニトロ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド7.58 gと75 ml酢酸を60℃に加熱し均一溶液とした。同温度で還元鉄1.37 gを15分間隔で4回投入した。投入後、同温度で1時間15分反応させた。反応終了後、反応液に30 mlの水を加えろ過した。ろ過残渣を20 mlの水で洗浄し、洗浄液とろ液を

合わせて150mlの氷水中に注いだ。溶液中に30%水酸化ナトリウム水溶液100mlを滴下し、析出結晶をろ別、水洗、乾燥して融点167~168℃のN-(3-アミノ-5-ブロモ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド6.14gを得た。

【0091】(4)前記工程(3)で得られたN-(3-アミノ-5-ブロモ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド0.98gを20mlのテトラヒドロフランに溶解させ、室温でシクロヘキサンカルボニルクロライド0.56gを滴下した。滴下後、同温度で4時間反応させた。反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー(溶離液:塩化メチレン/酢酸エチル=95/5)で精製し、融点140~141℃の目的物1.33gを得た。

【0092】合成例5

N-(6-クロロ-2-メチルスルホニルアミノ-5-トリフルオロメチル-3-ビリジル)シクロヘキサンカルボキサミド(化合物No. 3)の合成

(1)2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチルビリジン50.0gとメタンスルホンアミド33.03gをジメチルスルホキシド500mlに溶解させ、さらに無水炭酸カリウム79.86gを加えた。この混合溶液を120~130℃に加熱し、7時間反応させた。反応終了後、反応物を水1.5リットル中へ注ぎ込み、エーテル500mlを加え、分液した。水層を分離後、濃塩酸で酸性にし、析出結晶をろ別し、乾燥を行い、N-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミドとN-(6-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミドの混合物53.89gを得た。この混合物にジクロロメタン270mlを加え、不溶結晶をろ取し、融点145℃のN-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド(中間体No. 5)24.85gを得た。

【0093】(2)前記工程(1)で得られたN-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド15.0gと酢酸75mlの混合溶液を100~110℃に加熱後、同温度にて、発煙硝酸(94%)8.1mlを滴下し、同温度にて3時間反応させ、さらに発煙硝酸(94%)3mlを追加後、7時間反応させた。反応液を室温まで放冷後、析出結晶をろ別し、乾燥を行い、融点188℃のN-(6-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド(後記化合物No. 92)4.01gを得た。

【0094】(3)前記工程(2)で得られたN-(6-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド4.0gと酢酸40mlを60℃に加熱し、均一溶液とした。同温度で還元鉄2.8gを少量ずつ添加した。添加終了後同温度で1時

間反応させた。反応終了後、反応液に水20mlを加え、濾過した。ろ液を氷水32ml中へ注ぎ込み、その溶液に30%水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH=5に調整後、析出結晶をろ別、水洗、乾燥して融点245(分解)℃のN-(3-アミノ-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド(後記化合物No. 97)2.9gを得た。

【0095】(4)前記工程(2)で得られたN-(3-アミノ-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド2.0gを40mlのテトラヒドロフランに溶解させ、室温下、シクロヘキサンカルボニルクロライド1.12gを滴下した。滴下後8時間反応させた。反応終了後、氷水400ml中に反応溶液を注ぎ込み、析出結晶をろ取、乾燥後エーテルで洗浄し、融点211℃の目的物2.48gを得た。

【0096】合成例6

N-(2-(4-フルオロフェニルチオ)-5-トリフルオロメチル-3-ビリジル)ベンゼンスルホンアミド(化合物No. 42)の合成

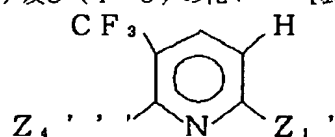
(1)2-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン5.0gと4-フルオロチオフェノール3.11gを50mlのアセトンに溶解させ、室温下、無水炭酸カリウム3.35gを添加した後、5時間加熱還流下に反応させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、100mlのエーテルで抽出し、水洗後、抽出層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:ジクロロメタン=9:1の留分より、融点66~69℃の2-(4-フルオロフェニルチオ)-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン5.63gを得た。

【0097】(2)前記工程(2)で得られた2-(4-フルオロフェニルチオ)-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン5.0gと酢酸50mlを60℃に加熱し、同温度で還元鉄3.51gを少量ずつ添加した。添加終了後同温度で1時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル150mlを加えた後、吸引ろ過し、ろ液に水を加え、分液した。有機層を分離し、水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1の留分より、融点93~95℃の3-アミノ-2-(4-フルオロフェニルチオ)-5-トリフルオロメチルビリジン3.91gを得た。

【0098】(3)前記工程(2)で得られた3-アミノ-2-(4-フルオロフェニルチオ)-5-トリフルオロメチルビリジン0.7gを5mlのビリジンに溶解させ、氷冷下、ベンゼンスルホニルクロライド0.94gを滴下した。滴下後一晩反応させた。反応終了後、ジクロロメタン100mlと希塩酸50mlを加え、分液し、抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、残さをエタノール100mlに溶解し、粉碎した水酸化カリウ

ム0.55gを加え、室温下、2時間反応させた。反応終了後、エタノールを留去し、残渣に水50mlを加え、希塩酸にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1の留分より、融点78～82℃の目的物0.97gを得た。

【0099】前記一般式(I-1)及び(I-3)の化*

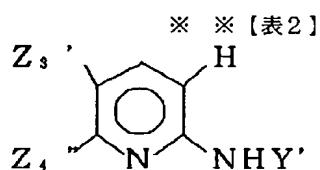


(IV-1)

第1表

中間体 No.	Z ₁ '	Z ₄ '''	融点 (°C)
1	C l	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	113～114
2	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	C l	167～169
3	H	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	79～82
4	C l	-NHSO ₂ CH ₃	149
5	-NHSO ₂ CH ₃	C l	145

【0101】



(IV-2)

第2表

中間体 No.	Y'	Z ₃ '	Z ₄ ''	融点 (°C)
6	-SO ₂ C ₂ H ₅	B r	H	154～155
7	-SO ₂ C ₂ H ₅	C l	H	-
8	-SO ₂ C ₂ H ₅	I	H	176～178
9	-SO ₂ CH ₃	H	CF ₃	122～123
10	-SO ₂ C ₂ H ₅	NO ₂	H	-
11	-SO ₂ C ₂ H ₅	NH ₂	H	-
12	-SO ₂ C ₂ H ₅	H	CF ₃	104～104.5
13	-SO ₂ CH ₃	B r	H	193～196

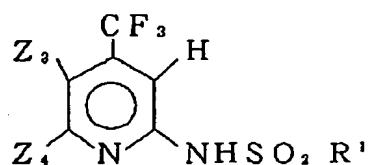
【0102】

【表3】

* 化合物を製造する際に經由する一般式(IV-1)の化合物の代表例を第1表に、一般式(I-2)の化合物を製造する際に經由する一般式(IV-2)の化合物の代表例を第2表に、また、一般式(I)に含まれるその他の化合物を製造する際に經由する化合物の代表例を第3表にそれぞれ記載する。

【0100】

【表1】



(IV-3)

第3表

中間体 No.	R'	Z ₃	Z ₄	融点 (°C)
14	C ₂ H ₅	H	H	140~141
15	C ₂ H ₅	CF ₃	H	174~176
16	C ₂ H ₅	CN	NHSO ₂ C ₂ H ₅	201~202
17	C ₂ H ₅	NO ₂	H	207~208
18	CH ₃	CF ₃	H	164~165
19	Ph	CF ₃	H	163~166
20	C ₂ H ₅	H	CF ₃	91~93
21	Ph(2-NO ₂)	H	CF ₃	165~168
22	CF ₃	CF ₃	H	173~175
23	iso-C ₃ H ₇	CF ₃	H	167~169
24	Ph(2-NH ₂)	CF ₃	H	140~146
25	CF ₃	H	Br	71~72
26	2-ナフチル	CF ₃	H	194~195
27	n-C ₃ H ₇	CF ₃	H	145~147

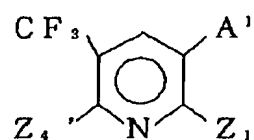
【0103】一般式(I)に含まれる式(I-1)の化合物の具体例を第4表に、式(I-2)の化合物の具体例を第5表に、式(I-3)の化合物の具体例を第6表に、式(I-7)の化合物の具体例を第7表に、また一般式(I)の化合物であって、式(I-1)、(I-2)、(I-3)及び(I-7)に含まれない化合物の

具体例を第8表に、それぞれ記載する。

【0104】なお、表中のP_nはフェニル基を表わし、P_nに続く()は置換基及びその置換位置を表す。

【0105】

【表4】



(1-1)

第4表

化合物 No.	A'	Z_1	Z_4	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
1	$-\text{NHC}(\text{O})-\text{シクロヘキシル}$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	223 ~ 225
2	$-\text{NHCOCF}_2\text{CF}_3$	C 1	$-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	228 ~ 230
3	$-\text{NHC}(\text{O})-\text{シクロヘキシル}$	$-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	C 1	211
4	$-\text{NHC}(\text{O})-\text{シクロヘキシル}$	$-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	C 1	211 ~ 212
5	$-\text{NHC}(\text{O})-\text{シクロヘキシル}$	$-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	OCH_3	206 ~ 207
6	$-\text{NHCOPh}(4-\text{F})$	$-\text{OCH}_3$	H	180 ~ 182
7	$-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{NHCOCF}_2\text{CF}_3$	H	170 ~ 175
8	$-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	H	240 ~ 255
9	$-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{O}-\text{シクロヘキシル}$	H	(油状物)
10	$-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{OPh}(2,4-\text{F}_2)$	H	75 ~ 77
11	$-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{OPh}$	H	72 ~ 76
12	$-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{OPh}(2,4-\text{F}_2)$	H	88 ~ 90
13	$-\text{NHSO}_2\text{Ph}(2-\text{NO}_2)$	$-\text{OPh}(2,4-\text{F}_2)$	H	126 ~ 127
14	$-\text{NHSO}_2\text{Ph}$	$-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	158 ~ 159
15	$-\text{NHSO}_2\text{Ph}(4-\text{Me})$	$-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	140 ~ 141
16	$-\text{NHSO}_2\text{Ph}(4-\text{Cl})$	$-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	158 ~ 160
17	$-\text{NHCOOCH}_3$	H	H	132 ~ 134
18	$-\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$	H	H	105 ~ 106

第4表(続き)

化合物 No.	A'	Z ₁	Z ₄ '	融点(°C)
19	-NHCOOCH ₂ CH=CH ₂	H	H	92 ~ 93
20	-NHCOOCH ₂ Ph	H	H	122 ~ 125
21	-NHCO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	F	—
22	-NHCO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	OH	—
23	-NHCO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	NHCH ₃	—
24	-NHCO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	1-ビベラジニル	—
25	-NHSO ₂ -シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	H	—
26	-NHCH ₂ -シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	C1	—
27	-N(CH ₃)CO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	H	258(分解)
28	-N(C ₂ H ₅)CO- シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	H	205 ~ 207
29	-NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃)	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	H	148 ~ 149
30	-NHSO ₂ Ph(4-NO ₂)	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	H	189 ~ 191
31	-NHSO ₂ Ph(4-F)	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	H	146 ~ 147
32	-NHSO ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	H	121 ~ 122
33	-NHCO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	OCH ₃	179 ~ 181
34	-NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃)	-NHSO ₂ CH ₃	C1	238 ~ 239
35	-NHCH ₂ Ph	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	H	109 ~ 110
36	-NHCH ₂ -シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	H	110

【0107】

【表6】

第4表 (続き)

化合物 No.	A'	Z ₁	Z ₄ '	融点 (°C)
3 7	-NHCO-シクロヘキシル	F	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	167 ~ 168
3 8	-NHCO-シクロヘキシル	-NHPH(3-OH)	H	195 ~ 196
3 9	-NHCOPh(3-CF ₃)	-NHPH(3-OH)	H	177 ~ 178
4 0	-NHCOPh(3-CF ₃)	-NHSO ₂ CH ₃	C 1	255 ~ 256
4 1	-NHCO-2-チエニル	-NHSO ₂ CH ₃	C 1	259 ~ 260
4 2	-NHSO ₂ Ph	-SPh(4-F)	H	78 ~ 82
4 3	-NHSO ₂ CH ₃	-NHPH(3-CF ₃)	H	210 ~ 212
4 4	-NHSO ₂ -2-ナフチル	-OPh(2,4-F ₂)	H	44 ~ 49
4 5	-NHSO ₂ CH ₃	-SPh(3-CF ₃)	H	101 ~ 105
4 6	-NHCO-シクロヘキシル	-NHPH(4-OH)	H	—
4 7	-NHCO-シクロヘキシル	-SCH ₂ COOH	H	166 ~ 169
4 8	-NHCOPh(3-CF ₃)	-SCH ₂ COOH	H	155 ~ 158
4 9	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-NHPH(3-CF ₃)	H	158 ~ 160
5 0	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-SPh(3-CF ₃)	H	83 ~ 85
5 1	-NHCO-シクロベンチル	-NHSO ₂ CH ₃	C 1	193 ~ 195
5 2	-NHCOCH=CHCH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	C 1	216 ~ 218
5 3	-NHCO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	202 ~ 203
5 4	-NHCO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ CH ₃	SCH ₃	—

【0108】

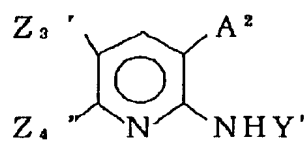
【表7】

第4表 (続き)

化合物 No.	A ¹	Z ₁	Z ₄	融点 (°C)
5 5	-NHCO-シクロヘキシル	-OCH ₂ COOH	H	179 ~ 180
5 6	-NHCH ₂ Ph(3-CF ₃)	-NHSO ₂ CH ₃	H	120 ~ 123
5 7	-NHCO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ CH ₃	SC ₂ H ₅	213 ~ 214
5 8	-NHSO ₂ CH ₃	-SPh(4-F)	H	131 ~ 132
5 9	-NHSO ₂ CH ₃	-SPh(2, 4-F ₂)	H	120 ~ 122
6 0	-NHSO ₂ Ph(3-CF ₃)	-NHSO ₂ CH ₃	H	190 ~ 195
6 1	-NHSO ₂ Ph(4-F)	-NHPPh(3-CF ₃)	H	-
6 2	-NHSO ₂ Ph	-NHPPh(3-CF ₃)	H	218 ~ 220
6 3	-NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃)	-NHPPh(3-CF ₃)	H	214 ~ 216
6 4	-NHSO ₂ Ph	-SPh(3-CF ₃)	H	85 ~ 87
6 5	-NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃)	-SPh(3-CF ₃)	H	106 ~ 108
6 6	-NHCOPh(3-CF ₃)	-NHSO ₂ CH ₃	-OC ₂ H ₅	224 ~ 225
6 7	-NHCO-シクロヘキシル	-NHSO ₂ CH ₃	-OC ₂ H ₅	194 ~ 195
6 8	-NHSO ₂ Ph	-SPh(2, 4-F ₂)	H	93 ~ 96
6 9	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-SPh(2, 4-F ₂)	H	油状物
7 0	-NHCOPh(3-CF ₃)	-NHSO ₂ CH ₃	SC ₂ H ₅	223 ~ 226
7 1	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-OPh(3-CF ₃)	H	油状物
7 2	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-S-シクロヘキシル	H	59 ~ 60
7 3	-NHSO ₂ CH ₃	-S-シクロヘキシル	H	68 ~ 69
7 4	-NHSO ₂ CF ₃	-NHPPh(3-CF ₃)	H	204 ~ 207

【0109】

【表8】



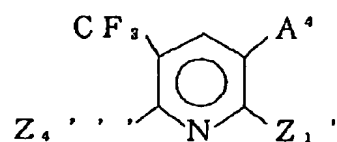
(I-2)

第5表

化合物 No.	A^2	Y'	Z_3'	Z_4''	融点 ($^{\circ}C$)
75	-NHC0-シクロヘキシル	$SO_2C_2H_5$	Cl	H	60 ~ 63
76	-NHC0-シクロヘキシル	$SO_2C_2H_5$	Br	H	140 ~ 141
77	-NHC0-シクロヘキシル	$SO_2C_2H_5$	I	H	154 ~ 155
78	-NHC0- CF_2CF_3	SO_2CH_3	$NHCOCF_2CF_3$	CF_3	220 ~ 223
79	-NHCOPh(4-F)	SO_2CH_3	$NHCOPh(4-F)$	CF_3	249 ~ 251
80	-NHC0-シクロヘキシル	SO_2CH_3	H	CF_3	164 ~ 166
81	-NHC0-シクロヘキシル	$SO_2C_2H_5$	NO_2	H	—
82	-NHC0-シクロヘキシル	$SO_2C_2H_5$	NH_2	H	—
83	-NHC0-シクロヘキシル	$SO_2C_2H_5$	CN	H	—
84	-NHC0-シクロヘキシル	$SO_2C_2H_5$	$COCH_3$	H	—
85	-NHC0-シクロヘキシル	$SO_2C_2H_5$	CH_3	H	—
86	-NHCOPh(3- CF_3)	SO_2CH_3	Br	H	199 ~ 202
87	-NHC0-シクロヘキシル	$SO_2C_2H_5$	H	CF_3	168 ~ 170
88	-NHCOPh(3- CF_3)	$SO_2C_2H_5$	H	CF_3	148 ~ 149
89	-NHCOPh(3- CF_3)	SO_2CH_3	H	CF_3	229 ~ 230

【0110】

【表9】



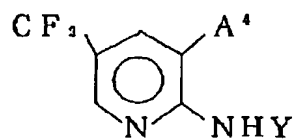
(I-3)

第6表

化合物 No.	A'	Z ₁ '	Z ₄ '''	融点 (°C)
90	NO ₂	H	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	136~137
91	NO ₂	C1	-NHSO ₂ CH ₃	179
92	NO ₂	-NHSO ₂ CH ₃	C1	188
93	NO ₂	"	OCH ₃	175~176
94	NO ₂	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	C1	198~199
95	NO ₂	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	F	-
96	NO ₂	-OCH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-
97	NH ₂	-NHSO ₂ CH ₃	C1	245 (分解)
98	NH ₂	H	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	134~135
99	NH ₂	C1	-NHSO ₂ CH ₃	165~167
100	NH ₂	-OCH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	168~170
101	NH ₂	-NHSO ₂ CH ₃	F	-
102	NH ₂	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	C1	180~182
103	NO ₂	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	OCH ₃	152~153
104	NH ₂	-NHSO ₂ CH ₃	OCH ₃	188~191
105	NH ₂	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	OCH ₃	201~203
106	NO ₂	F	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	146~148
107	NO ₂	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	185~187
108	NH ₂	F	-NHSO ₂ CH ₃	-
109	NO ₂	-NHSO ₂ CH ₃	SC ₂ H ₅	149~151
110	NH ₂	-NHSO ₂ CH ₃	SC ₂ H ₅	158~160

[0111]

[表10]



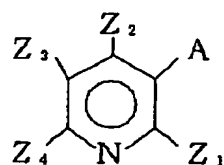
(I-7)

第7表

化合物 No.	A^4	Y
111	H	$\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
112	NO_2	SO_2 ナフチル
113	NO_2	$\text{SO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
114	NO_2	3,5-ジメチル-4- イソキサゾリルスルホニル
115	NO_2	SO_2Ph
116	NO_2	$\text{SO}_2\text{Ph}(4\text{-OMe})$
117	NO_2	SO_2CF_3
118	NO_2	SO_3CH_3
119	NH_2	$\text{SO}_2\text{Ph}(4\text{-OMe})$
120	NH_2	SO_2CF_3
121	NH_2	SO_3CH_3
122	NH_2	4-エトキシカルボニル-1- メチル-5- ピラゾリルスルホニル
123	NH_2	5-β-トリフルオロエトキシ-3- メチル-4- イソチアゾリル スルホニル

【0112】

【表11】



(I)

第8表

化合物 No.	A	Z_1	Z_2	Z_3	Z_4	融点 (°C)
1 2 4	$-\text{NH}_2$	NHSO_2CH_3	H	NH_2	CF_3	138~144
1 2 5	$-\text{NO}_2$	C 1	H	NO_2	CF_3	79~80
1 2 6	$-\text{NO}_2$	H	CF_3	H	$\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	207~208
1 2 7	$-\text{NHCOCCH}_3$	H	H	H	H	109~111
1 2 8	$-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$	H	H	H	H	88~89
1 2 9	$-\text{NHCOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	H	H	H	54~55
1 3 0	$-\text{NHCOC}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	H	H	H	54~55
1 3 1	$-\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	H	H	H	H	94~96
1 3 2	$-\text{NHCOCCH}_2\text{CCl}_3$	H	H	H	H	121~123
1 3 3	2-オキソ-1-ヒドロキシニル	H	H	H	H	80~81
1 3 4	$-\text{NHCOCCH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	H	H	139~145

[0113]

[表12]

第8表(続き)

化合物 No.	A	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	融点 (°C)
1 3 5	-NHC00CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	100~101
1 3 6	-NHC00C ₂ H ₅	H	H	H	OCH ₃	74~75
1 3 7	-NHC00(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	OCH ₃	73~74
1 3 8	-NHC00(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	OCH ₃	62~63
1 3 9	-NHC00CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	H	OCH ₃	97~100
1 4 0	-NHC00C ₂ H ₅	H	H	H	OC ₂ H ₅	80~82
1 4 1	-NHC00C ₂ H ₅	H	H	H	C 1	115~116
1 4 2	-NHC00(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	C 1	116~117
1 4 3	NO ₂	C 1	H	CF ₃	C 1	61~63
1 4 4	NO ₂	-OH	H	CF ₃	C 1	122~123
1 4 5	NO ₂	C 1	H	CF ₃	-OCH ₃	(油状物)
1 4 6	NH ₂	OPh(2, 4-F ₂)	H	CF ₃	H	78~81
1 4 7	NO ₂	OCH ₂ COOC ₂ H ₅	H	CF ₃	H	(油状物)

【0114】

【表13】

第8表(続き)

化合物 No.	A	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	融点(°C)
148	-NH ₂	-OPh(2,4-F ₂)	H	H	CF ₃	74~75
149	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-OPh(2,4-F ₂)	H	H	CF ₃	89~90
150	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-NHCO-シクロヘキシル	H	H	CF ₃	151~154
151	-NHSO ₂ CH ₃	-OPh(2,4-F ₂)	H	H	CF ₃	104~105
152	-NH ₂	-S-シクロヘキシル	H	CF ₃	H	67~67.5
153	-NO ₂	-S-シクロヘキシル	H	CF ₃	H	油状物
154	-NH ₂	SPh(3-CF ₃)	H	H	CF ₃	油状物
155	-NH ₂	OPh(3-CF ₃)	H	CF ₃	H	油状物
156	-NO ₂	SPh(2,4-F ₂)	H	CF ₃	H	99~101
157	-NH ₂	SPh(2,4-F ₂)	H	CF ₃	H	64~67
158	-NO ₂	OPh(3-CF ₃)	H	CF ₃	H	50~52
159	-NO ₂	SPh(4-F)	H	CF ₃	H	66~69
160	-NH ₂	SPh(4-F)	H	CF ₃	H	93~95
161	-NO ₂	NHPh(3-CF ₃)	H	CF ₃	H	80~82
162	-NO ₂	SPh(3-CF ₃)	H	CF ₃	H	47~48
163	-NH ₂	NHPh(3-CF ₃)	H	CF ₃	H	100~104
164	-NH ₂	SPh(3-CF ₃)	H	CF ₃	H	44~46

【0115】前記一般式(I)で表わされる本発明化合物は、ホスホリパーゼA₂阻害剤、抗炎症剤及び抗肺炎剤の有効成分として有用である。ホスホリパーゼA₂は体内の様々な組織或は細胞から検出される。血小板や炎症細胞中でホスホリパーゼA₂は、刺激により分泌或は活性化され、血小板活性化因子(PAF)やアラキドン酸の代謝産物の産生に寄与すると言われている。アラキドン酸の代謝産物は種々の病態、例えば、リウマチ様関節炎、変形性関節炎、腱炎、滑液包炎、乾癬及び関連する皮膚炎症のような炎症症状；アレルギー鼻炎、アレルギー気管支喘息のような鼻・気管支気道障害症状；アレルギー結膜炎のような即時過敏性反応などに密接に関連していることが明らかになっている。一方、脾臓から分泌されるホスホリパーゼA₂は腸内で活性化されて消化作用を発揮するが、一旦脾内で活性化されると肺炎を発症する要因の一つと考えられている。本発明化合物は、ホスホリパーゼA₂を阻害することにより、前述のような炎症症状、鼻・気管支気道障害症状、即時過敏性反応、肺炎などのホスホリパーゼA₂に関連する病態の

治療に有効であり、抗炎症剤、気管支喘息治療剤、抗アレルギー剤、抗肺炎剤、抗腎炎剤、抗多臓器障害剤などとして使用可能である。肺炎に対する効果に関しては、本発明化合物は、蛋白分解酵素阻害剤、例えばメシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタットのような他の薬剤と併用することでより有効となることが期待できる。

【0116】本発明化合物は特に抗炎症剤及び／又は抗肺炎剤として使用されるのが望ましい。

【0117】試験例1

(ホスホリパーゼA₂阻害作用、A法)

【0118】(1)基質の調製

卵製レシチン(和光純薬製)10mgに、グリセリン1ml、50mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.5)〔トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(ナカライテスク(株)製)を塩酸でpH7.5に調整〕2ml、150mM塩化カルシウム溶液(塩化カルシウムを50mMトリス-塩酸緩衝液に溶解したもの)0.5ml及び0.05%トリトン-X100(ナカライテスク(株))

製) 溶液 (トリトン-X100を50mMトリス-塩酸緩衝液に溶解したもの) 0.5mlを加え、メノウ乳鉢にて分散させるか、超音波細胞破碎機 (ヒート・システムス-ウルトラソニック・インク製モデルW-225) にて5分間 (30W) 分散させたものを基質とした。

【0119】(2) 酵素

ブタ膵臓ホスホリパーゼA₂ [ペーリンガー・マンハイム・山ノ内製 (161454・122416)] を用いた。

【0120】(3) ホスホリパーゼA₂ 活性の測定

96穴カルチャープレート (平底・住友ベークライトメディカル社) に、基質40μl、被検化合物10mgをジメチルスルホキシド500μlに溶解後そこに50mMトリス-塩酸緩衝液500μlを加えた溶液のうち5μl及び20ng/mlの酵素液 (酵素を50mMトリス-塩酸緩衝液に希釈して調製) 5μlを加え、37℃で30分間反応を行なった。反応終了後、遊離した脂肪酸量をACS-ACOD (アシルCoAシンテターゼー*

*アシルCoAオキシダーゼ) 法 [NEFA C-テストワコー (和光純薬製) のキットを使用] により測定した。比色定量はマルチフォトメーター吸光度計 (バイオラ社モデル2550E1Aリーダー) を用いて540nmの波長により行なった。別途、ホスホリパーゼA₂ 最終濃度を2μg/ml、1μg/ml及び0.5μg/mlとした上記と同様な実験 (被検化合物無添加) を行ない、ホスホリパーゼA₂ 量に対する遊離脂肪酸量をプロットした。被検化合物添加時の遊離脂肪酸量から検量線に基いて見かけのホスホリパーゼA₂ 量を求め、以下の式により、被検化合物の酵素阻害率を算出した。その結果を第9表に示す。

【0121】酵素阻害率 (%) = $[1 - (\text{被検化合物添加時の遊離脂肪酸量から検量線に基いて求めた見かけのホスホリパーゼA}_2\text{量} / \text{実際に添加したホスホリパーゼA}_2\text{量})] \times 100$

【0122】

【表14】

第9表

化合物 No.	ホスホリパーゼA ₂ 阻害率 (%) (1000ppm)
6	49
8	31
17	39
18	77
19	42
78	58
91	48
124	55
125	60
127	39
129	50
130	67
131	70
132	42
133	35
134	48
135	55
136	46
137	48
138	50

化合物 No.	ホスホリパーゼA ₂ 阻害率 (%) (1000ppm)
139	68
140	52
141	58
142	33
143	100
144	36
145	67

【0123】試験例2

(ホスホリパーゼA₂ 阻害作用、B法)

【0124】(1) 基質の調製

ジバルミトイルホスファチジルコリン (日油リボソーム

製) 9.2mgをクロロホルム0.5mlで溶解したものに、コール酸ナトリウム (和光純薬製) 32mgをメタノール0.5mlで溶解したものを加えて混合する。

その混合物の溶媒を窒素気流下で除去した後、250m

M塩化ナトリウム溶液〔塩化ナトリウムを100 mMトリス-塩酸緩衝液（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（ナカライテスク製）を塩酸でpH 8.0に調整）に溶解したもの〕2.5 mlを加え、攪拌下に溶解したものを基質とした。

【0125】(2) 酵素

ブタ膵臓ホスホリパーゼA₂〔ベーリンガー・マンハイム・山ノ内製（161454・122416）〕を用いた。

【0126】(3) ホスホリパーゼA₂ 活性の測定

96穴カルチャープレートに、塩化カルシウム、牛血清アルブミン（シグマ製）及びトリス-塩酸緩衝液（pH 8.0）を、それぞれ、2.5 mM、4.5 mg/ml及び100 mM含む溶液20 µl、被検化合物10 mgをジメチルスルホキシド500 µlに溶解後、そこに20 mMトリス-塩酸緩衝液500 µl加えた溶液のうち5 µl及び10 µg/mlの酵素液（酵素を1 mg/ml牛血清アルブミン溶液（牛血清アルブミンを100 mMトリス-塩酸緩衝液に溶解したもの）に溶解したもの）5 µl及び基質20 µlを加え、37℃で30分間

10

反応を行なった。反応終了後、遊離した脂肪酸量をACS-ACOD（アシルCoAシンターゼ-アシルCoAオキシダーゼ）法〔NEFA C-テストワコー（和光純薬製）のキットを使用〕により測定した。比色定量はマルチフォトメーター吸光度計（バイオラド社モデル2550EIAリーダー）を用いて540 nmの波長により行なった。別途、ホスホリパーゼA₂ 最終濃度を1 µg/ml、0.75 µg/ml、0.5 µg/ml及び0.25 µg/mlとした上記と同様な実験（被検化合物無添加）を行ない、ホスホリパーゼA₂ 量に対する遊離脂肪酸量をプロットした。被検化合物添加時の遊離脂肪酸量から検量線に基いて見かけのホスホリパーゼA₂ 量を求め、以下の式により、被検化合物の酵素阻害率を算出した。その結果を第10表に示す。

【0127】酵素阻害率(%) = $\{1 - (\text{被検化合物添加時の遊離脂肪酸量から検量線に基いて求めた見かけのホスホリパーゼA}_2\text{ 量} / \text{実際に添加したホスホリパーゼA}_2\text{ 量})\} \times 100$

【0128】

【表15】

20

第10表

化合物 No.	ホスホリパーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm)
1	63
2	82
3	92
9	68
10	75
12	50
13	88
14	47
15	56
16	67
28	41
30	49
31	47
32	87
34	70
35	63
36	42
37	94
38	93
39	59
40	90
41	68
42	98
43	80

化合物 No.	ホスホリパーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm)
44	84
45	83
48	60
50	95
51	64
52	33
53	32
55	65
56	65
57	95
58	65
59	70
60	57
64	95
65	93
66	70
67	89
68	95
69	82
70	90
71	90
72	98
73	93
75	64

【0129】

【表16】

第10表 (続き)

化合物 No.	ホスホリパーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm)
76	79
77	81
78	48
80	67
86	70
87	81
88	89
89	74
90	48
92	47
94	88
98	38
99	35
103	36
104	79
105	65
107	78
109	38
110	48
111	30
112	50
113	38
114	42
115	33

化合物 No.	ホスホリパーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm)
116	30
117	81
118	35
119	45
120	31
121	32
122	58
123	32
126	42
146	42
148	70
149	79
150	51
151	57
152	40
154	42
155	86
160	63

【0130】試験例3

(カラゲナン足趾浮腫抑制作用) ウイスター系雄性ラット(体重100g前後)を用い、1群5匹とした。被検化合物をツウィーン80〔ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(ナカライテスク(株)製)〕に混和し、そこに蒸留水を加え、2%ツウィーン80懸濁液とするか又は塩として水に溶解させたものを被検化合物が25mg/kgとなるように経口投与した。1時間後、生理食塩水に溶解した1%λ-カラゲナン溶液0.1ml⁴⁰をラットの右後肢足趾皮下に注射し、起炎した。3時間後、足趾容積測定装置(ウゴバシレ社製)を用いて足趾容積を測定し、起炎前値との差から求めた腫脹容積から下記式により抑制率を算出し、第11表の結果を得た。

【0131】抑制率(%) = $[1 - (\text{被検化合物投与群平均腫脹容積} / \text{対照群平均腫脹容積})] \times 100$

【0132】

【表17】

77

第11表

化合物 No.	カラゲナン足腫浮腫 抑制率(%) (25mg/kg)
3	38
32	24
35	22
39	36
40	39
41	25
42	46
43	44
44	20
48	22
58	22
64	30
65	20
74	26
76	29
86	34
87	24
113	28
115	23
116	36
117	22
126	25
143	39
148	31

【0133】試験例4

(急性毒性)

投与ルート・経口

ddy系雄性マウス(体重25~30g)を用い、1群5匹とした。被検化合物をNa塩として、生理食塩水或いは5%グルコース水溶液に溶かし、0.1ml/10g体重の割合で経口投与を行った。投与後1週間にわたり、死亡数/試験数を求め50%致死量LD₅₀ (mg

78

/kg)を推定し、第12表の結果を得た。

【0134】

【表18】

第12表

化合物 No.	LD ₅₀ (mg/Kg)
3	>200
95	>200
40	>200
76	>200
113	>200

10

【0135】試験例5

(急性脾炎に対する効果) Crj-CD系雄性ラットを用い、1群3匹とした。ラットに全身吸入麻酔器(モデルEM-2及びフローセン専用気化器F型)を使用して、ハロタン(ヘキストジャパン(株)製)および亜酸化窒素(住友精化(株)製)麻酔下で、十二指腸盲管法に従って手術し、急性脾炎モデルを作成した。各薬剤(Na塩に変換して試験に供した)は0.4ml/100g~0.6ml/100gの割合で尾静脈内に、毎分0.05mlの速度でポンプ(テクニコンAAIIプロポーショニングポンプIII、日本テクニコン(株)製)を使用して連続投与するかあるいは急速に投与した。非投与のものを対照群とし、化合物投与群は手術終了6時間後に病理解剖学的検査を実施した。脾臓病変中の点状出血病変、斑状出血病変、脾実質壊死及び腹腔内脂肪系組織壊死の四項目について、それぞれの病変の程度及び範囲に応じて0、0.5、1、2、3の5段階(重篤なものを3とする)に点数化した。全項目の総和を脾炎病変点数とした。下記の計算式により脾炎抑制率(%)を求め、第13表の結果を得た。

【0136】脾炎抑制率(%) = $[1 - (\text{被検化合物投与群の脾炎病変点数} / \text{対照群の脾炎病変点数})] \times 100$

【0137】

【表19】

第13表

化合物 No.	肺炎抑制率 (%) (10mg/kg)
30	55
37	62
42	72
50	70
51	57
56	56
58	68
60	53
65	84
67	53
72	69
76	71
77	67

化合物 No.	肺炎抑制率 (%) (10mg/kg)
87	61
92	54
107	73
111	79
112	93
115	86
116	97
119	50
120	53
121	81
122	62
144	61
150	74

【0138】本発明化合物を前記ホスホリパーゼA₂に関連する病態の治療のために投与する場合は、単独或は薬理的に許容される担体などと混合して、経口的又は非経口的な使用に適した製剤組成物、例えば、錠剤、粉末包装剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、軟膏、吸入剤、坐剤等の形態で投与される。

【0139】経口的使用に適した製剤としては例えば錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、トローチのような固型組成物；シロップ懸濁液のような液状組成物等が挙げられる。錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、トローチのような固型組成物は、微結晶セルロース、アラビアゴム、トラガントゴム、ゼラチン、ポリビニルピロリドンのようなバインダー；澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロースのような賦形剤；アルギン酸、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロースのような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、軽質無水珪酸、コロイド2酸化ケイ素のような潤滑剤；スクロースのような甘味剤；ペパーミント、サリチル酸メチルのようなフレーバー剤などを含有できる。シロップ、懸濁液のような液状組成物は、ソルビトール、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、落花生油のような植物油、レシチンのような乳化剤、その他必要があれば、甘味剤、保存剤、着色剤およびフレーバー剤などを含有でき、これらは、乾燥製剤としても提供できる。これらの製剤は、有効成分化合物を1～95重量%含むことが望ましい。

【0140】非経口的使用に適した製剤としては、例えば、注射剤等が挙げられる。注射剤としては、たとえば塩の形で通常の注射用水などに溶かしてもよいし、懸濁液又はエマルジョン（医学上許容しうる油又は液体の混

合物）の注射しうる形にすることができる。この場合、抗菌剤のベンジルアルコールなど、抗酸化剤のアスコルビン酸など、医学上許容される緩衝液又は浸透圧調節のための試薬を含んでもよい。この注射剤は有効成分化合物を0.1～8重量%含むことが望ましい。局所的又は経直腸の使用に適した製剤としては例えば吸入剤、軟膏、坐剤等が挙げられる。吸入剤としては、本発明化合物自体又は医学上許容される不活性担体とともにエアゾル又はネブライザー用の溶液に溶解させるか或は吸入用微粉末として、呼吸器管へ投与できる。吸入用微粉末の場合、粒子は50ミクロン以下、好ましくは10ミクロン以下である。またこれら吸入剤として使用する場合、必要があれば他の抗喘息剤又は気管支拡張剤と併用することも可能である。

【0141】軟膏は通常使用される基剤等を添加し、慣用の方法により調製される。軟膏は有効成分化合物を0.1～30重量%含むことが望ましい。

【0142】坐剤は、当業界において周知の製剤用担体、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を含有してもよい。坐剤は、有効成分化合物を1～95重量%含むことが望ましい。

【0143】前記経口的、非経口的、局所的又は経直腸的な使用に適した製剤組成物は、公知の方法により、患者に投与後、活性成分が急速に放出されるように、徐放的に放出されるように、或は遅れて放出されるように製剤化することができる。

【0144】本発明化合物の投与量は化合物の種類、投与方法、患者又は被処理動物の状況などに応じて変わることは勿論であり、一定の条件の下における適量と投与

回数は専門医の判断によって決定されなければならないが、成人1日当たり、約0.01g～約10g、好ましくは約0.05g～約5gを投与するのが通常である。また前記吸入法における1回当たりの本発明化合物の投与量は、約0.01mg～約100mgが望まし *

製剤例1 (錠剤)

(1) 化合物No. 3	200mg
(2) 乳糖	150mg
(3) デンブ	30mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	6mg

以上(1)～(4)の成分を1錠として、錠剤に成型する。 ※【0147】

製剤例2 (散剤・細粒剤)

(1) 化合物No. 104	200mg
(2) シュガーエステル(第一工業:DKエステルF-160)	180mg
(3) 界面活性剤(日光ケミカルズ;デカグリーン1-L)	15mg
(4) 軽質無水珪酸	25mg

上記(1)を上記(3)が5%となる水溶液中で湿式粉碎し、その後上記(2)を180mg添加し、これを凍結乾燥にて乾燥する。乾燥したものを粉碎し、上記

★これらをカプセルに封入し、カプセル剤とすることも可能である。

20 【0148】

(4)と混和する。以上を散剤或は細粒剤とする。また★

製剤例3 (硬ゼラチンカプセル剤)

(1) 化合物No. 3	250mg
(2) デンブ	200mg
(3) ステアリン酸マグネシウム	10mg

以上(1)～(3)の成分を、1錠として硬ゼラチンカプセルにつめ、硬ゼラチンカプセル剤とする。 ☆【0149】

製剤例4 (注射剤)

(1) 化合物No. 104	1g
(2) ブドウ糖	10g
(3) 注射用蒸留水	200ml

以上(1)～(3)の成分を、注射剤の調製法に従って注射剤とする。 ◆【0150】

製剤例5 (皮膚用外用軟膏剤)

(1) 化合物No. 104	5g
(2) 白色ワセリン	25g
(3) ステアリルアルコール	22g
(4) プロピレングリコール	12g
(5) ラウリン硫酸ナトリウム	1.5g
(6) パラオキシ安息香酸エチル	0.025g
(7) パラオキシ安息香酸プロピル	0.015g
(8) 精製水	100g

以上(1)～(8)の成分を軟膏の一般的調製法により* *調製し、皮膚用外用軟膏を得る。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

C07D 401/04
409/12

識別記号

207
213

弁内整理番号

8829-4C
8829-4C

F I

技術表示箇所

413/12	2 1 3	8829-4C
	2 3 1	8829-4C
417/12	2 1 3	9051-4C

(72)発明者 木村 博彦
滋賀県草津市西波川二丁目3番1号 石原
産業株式会社中央研究所内

(72)発明者 山元 一浩
滋賀県草津市西波川二丁目3番1号 石原
産業株式会社中央研究所内
(72)発明者 久米 隆志
滋賀県草津市西波川二丁目3番1号 石原
産業株式会社中央研究所内

This Page Blank (uspto)